



HAL
open science

Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse

Théo Laplane

► **To cite this version:**

Théo Laplane. Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse . Chirurgie. 2018.
dumas-01807938

HAL Id: dumas-01807938

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01807938v1>

Submitted on 5 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ACADÉMIE D'AIX-MARSEILLE

Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la
Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

LE 6 AVRIL 2018

par

LAPLANE Théo

Né le 19 Avril 1993 à Marseille
A Marseille (12^{ème})

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président	: Madame le Professeur	A. RASKIN
Assesseurs	: Monsieur le Professeur	I. ABOUT
	Monsieur le Docteur	P. ROCHE-POGGI
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>P. LAURENT</u>
Invité :	Monsieur le Docteur	P. PALACCI

Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la
Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 06 avril 2018

par

LAPLANE Théo

né le 19 avril 1993
à MARSEILLE (12°)

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président	: Madame le Professeur	A. RASKIN
Assesseurs	: Monsieur le Professeur	I. ABOUT
	Monsieur le Docteur	P. ROCHE-POGGI
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>P. LAURENT</u>
Invité :	Monsieur le Docteur	P. PALACCI

ADMINISTRATION

(mise à jour Janvier 2018)

DOYENS HONORAIRES	Professeur	R. SANGIUOLO
	Professeur	H. ZATTARA
	Professeur	A. SALVADORI
DOYEN	Professeur	J. DEJOU
VICE – DOYEN CHARGÉ DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION INITIALE	Professeur	J.D. ORTHLIEB
VICE – DOYEN CHARGÉ DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE	Professeur	C. TARDIEU
DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE	Professeur	V. MONNET-CORTI
CHARGÉS DE MISSION	Professeur	F. BUKIET
	Professeur	A. RASKIN
RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS ET TECHNIQUES	Madame	K. LEONI
PROFESSEUR ÉMÉRITE	Professeur	O. HUE

LISTE DES ENSEIGNANTS

56^{ème} SECTION : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

56.01 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

Professeur	C. TARDIEU *	Assistant	I. BLANCHET
Maître de Conférences	D. BANDON	Assistant	V. MAGNAN
Maître de Conférences	A. CHAFAIE		
Maître de Conférences associé	A. CAMOIN		

ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Maître de Conférences	J. BOHAR	Assistant	M. BARBERO
Maître de Conférences	E. ERARD	Assistant	I. CAMBON
Maître de Conférences	J. GAUBERT	Assistant	L. LEVY
Maître de Conférences	M. LE GALL *	Assistant	R. MATTERA
Maître de Conférences	C. PHILIP-ALLIEZ	Assistant	C. MITTLER
		Assistant	A. PATRIS-CHARRUET

56.02 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE

Professeur	B. FOTI *	Assistant	J. SCIBILIA
Maître de Conférences	D. TARDIVO		

57^{ème} SECTION :
CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

57.01 CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

PARODONTOLOGIE

Professeur	V. MONNET-CORTI *	Assistant	A. BOYER
		Assistant	C. DUMAS
		Assistant	V. MOLL
		Assistant	A. MOREAU

CHIRURGIE BUCCALE – PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE - ANESTHÉSIOLOGIE – RÉANIMATION

Maître de Conférences	D. BELLONI	Assistant	E. QUINQUE
Maître de Conférences	J. H. CATHERINE *		
Maître de Conférences	P. ROCHE-POGGI		
Maître de Conférences associé	F. CAMPANA		

BIOLOGIE ORALE

Maître de Conférences	P. LAURENT	Assistant	C. LE FOURNIS
-----------------------	------------	-----------	---------------

65^{ème} SECTION : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeur	I. ABOUT *	(Responsable de la Biologie orale)	
------------	------------	------------------------------------	--

58^{ème} SECTION :
REHABILITATION ORALE

58.01 RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX

ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur	F. BUKIET *	Assistant	B. BALLESTER
Professeur	H. TASSERY	Assistant	H. DE BELENET
Maître de Conférences	G. ABOUDHARAM	Assistant	A. FONTES
Maître de Conférences	C. PIGNOLY	Assistant	M. GLIKPO
Maître de Conférences	L. POMMEL	Assistant	S. MANSOUR
Maître de Conférences	E. TERRER	Assistant	L. ROLLET
Maître de Conférences associé	M. GUIVARC'H		

PROTHÈSE

Professeur	M. RUQUET *	Assistant	M. DODDS
Maître de Conférences	G. LABORDE	Assistant	N. CHAUDESAYGUES
Maître de Conférences	M. LAURENT	Assistant	A. FERDANI
Maître de Conférences	B.E. PRECKEL	Assistant	C. MENSE
Maître de Conférences	G. STEPHAN	Assistant	C. NIBOYET
Maître de Conférences	P. TAVITIAN	Assistant	A. REPETTO
Maître de Conférences	A. TOSELLO	Assistant	A. SETTE
Maître de Conférences associé	R. LAN		
Maître de Conférences associé	G. MAILLE		

SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTOLOGIE, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Professeur	J. DEJOU	Assistant	M. JEANY
Professeur	J. D. ORTHLIEB *		
Professeur	A. RASKIN		
Maître de Conférences	A. GIRAUDEAU		
Maître de Conférences	B. JACQUOT		
Maître de Conférences	J. P. RÉ		
Maître de Conférences associé	T. GIRAUD		

Madame le Professeur RASKIN Anne,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse avec spontanéité et gentillesse. Votre grande connaissance dans le domaine des biomatériaux est un réel plus pour moi et pour l'évaluation objective de mon travail personnel. Bien que n'ayant pas eu beaucoup d'occasions de travailler avec vous, vous êtes une personne que j'apprécie pour votre gentillesse et votre sincérité. Je suis très heureux de vous avoir comme Présidente pour ma thèse.

Monsieur le Professeur ABOUT Imad,

Un grand merci pour votre ouverture d'esprit, votre patience et votre écoute. Nos longues conversations sur divers sujets, à la fois professionnels et personnels, furent extrêmement enrichissantes. Vous m'avez à chaque fois écouté avec attention et ce, même quand je divaguais. Je suis honoré d'avoir un Professeur de votre renommée dans mon jury et j'espère être amené à vous revoir au cours de ma carrière.

Monsieur ROCHE-POGGI Philippe,

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous m'inspirez un profond respect que ce soit pour côté inflexible et rigoureux lorsqu'il s'agit de travailler mais aussi pour votre humour au quotidien, votre caractère bon-vivant et toujours souriant. Ce sont des qualités indéniables que je n'ai pas eu l'occasion de retrouver chez beaucoup de personnes. Votre présence dans mon jury est un grand honneur.

Monsieur le Docteur LAURENT Patrick,

Je tiens à vous remercier particulièrement pour votre qualité d'enseignement tout au long de mon cursus universitaire. Vous êtes l'une des personnes les plus pédagogues que j'ai rencontré car vous avez la faculté de pouvoir expliquer des choses compliquées avec des mots simples. Je vous remercie également pour le temps que vous avez passé avec moi pour la réalisation de ce travail, vos remarques, toutes plus pertinentes les unes que les autres, m'ont permis d'améliorer à chaque fois ma compréhension et mon écrit. Vous êtes un enseignant et un praticien d'une rare qualité que j'admire et que j'apprécie beaucoup.

Monsieur le Docteur PALACCI Patrick,

Mille mercis. Vous êtes une personne exceptionnelle, généreuse, lucide que j'ai eu la chance de rencontrer. Vous m'avez ouvert les portes de votre cabinet chaleureusement et avec une extrême gentillesse. Bien que votre talent de chirurgien soit hors norme, je vous admire également pour votre façon de gérer les choses au quotidien et votre aisance dans les relations humaines. Je suis conscient de la chance que j'ai d'avoir votre enseignement sur les multiples facettes de notre métier de chirurgien-dentiste et je vous considère aujourd'hui comme un mentor. Je suis très heureux de vous avoir comme invité d'honneur au sein de mon jury de thèse.

Merci à mes parents, vous avez toujours été là pour moi et vous représentez mon modèle de vie, vous êtes des piliers fondamentaux que je chéris.

Merci à Eva, tu as réussi à mettre de l'ordre dans ma vie et à m'offrir un équilibre solide, je ferai toujours de ton bonheur une priorité et ce, peu importe les circonstances. Je t'aime.

Merci à mon frère et à ma sœur, le même sang coule dans nos veines, nous avons grandi ensemble et nous vieillirons ensemble. Je vous admire et je vous aime fort.

Merci à mes grands-parents, je suis persuadé d'être tombé sur les meilleurs grands-parents du monde, je vous admire plus que tout pour avoir réussi à transmettre votre expérience de vie qui est un repère et un exemple pour moi.

Merci à mes beaux-parents, vous êtes des personnes extraordinairement extraordinaires, je vous considère comme ma deuxième famille.

Merci à Zak, mon frère. Tu as toujours été là pour moi, ton amitié est plus précieuse que tout l'or du monde. *Yes kez siroumem axper.*

Merci à Arman, pour tous ces moments W-T-F passés ensemble, ils resteront gravés dans ma tête pour toujours, le trio magique. Je compte sur toi pour être le n°1 E-F français pour que tu restes parmi nous.

Merci à mes Pirates, pour le plaisir d'avoir navigué avec cette grosse équipe de pays en pays et d'y avoir laissé notre trace. « *Celui qui pille avec un petit vaisseau se nomme pirate ; celui qui pille avec un grand navire s'appelle conquérant.* »

Merci à mon équipe de dentistes, Pierre, Chaouki, Thomas, Kévin, Yoann, pour votre présence tout au long de ces études. Je paierai cher pour retourner avec vous en deuxième année refaire toutes ces choses que l'on avait à faire, c'est-à-dire RIEN. Mes études sans vous n'auraient pas été les mêmes, vous êtes devenus de vrais amis, j'espère vous avoir près de moi tout au long de notre carrière.

Merci à Maxime et Sébastien, nos petits repas récurrents sont des moments que j'affectionne particulièrement. Les années passent et vous êtes toujours là et je vous en remercie.

Merci à Philippe, bien que nous ayons empruntés des chemins complètement différents et que nous n'ayons plus l'occasion de nous voir souvent, je sais que rien ne changera dans notre amitié.

Merci à Ulysse mon binôme, j'ai beaucoup appris de ta personne, tu es quelqu'un en qui j'ai entièrement confiance, je ne pouvais pas avoir mieux comme binôme. (Dommage que tu n'aies pas un niveau un peu plus élevé à FIFA mais bon...)

Merci à Julien, c'est toujours un grand plaisir de te revoir, tu n'as pas changé, toujours perspicace et bon-vivant, je suis très content que tu sois là pour ce jour important pour moi.

Merci aux Hay, en particulier Taron, Péta, Goga et Alik vous avez des principes fondamentaux qui se perdent dans notre société et que j'ai pu connaître et intégrer grâce à vous.

Merci à mon parrain, tu n'as jamais cessé d'entretenir notre relation avec tes lettres remplies d'attention et de bienveillance, et ce, peu importe les milliers de kilomètres qui ont pu nous séparer. Mon seul regret est de ne pas te voir plus souvent, je suis le plus heureux d'être ton filleul.

Merci à Charlie, pour ta bonne humeur, ton humour, ta bienveillance et... pour nous avoir fait découvrir le Dutch !!

Merci à Lorenzo et Mathieu, pour le bonheur que je ressens lorsque je vous vois grandir, beaux et en bonne santé.

Merci à Christian, je suis très content que tu assistes à l'aboutissement de mes études, j'espère faire honneur à ton nom après ta carrière brillante et consciencieuse.

Merci à Michel et Fabienne, merci d'avoir fait l'effort de venir jusqu'à Marseille, votre présence pour ma thèse me fait énormément plaisir. Je vous affectionne particulièrement.

Merci à Julie, d'avoir été mon compagnon de galère pour ce DU d'implantologie, on s'en rappellera !!

Merci à Jean, pour ces moments passés dans ton bureau du futur à discuter de tout et n'importe quoi. Tu es une personne de confiance que j'apprécie beaucoup. Merci pour le temps que tu as passé sur ce foutu PowerPoint haha.

Merci à Anne, Géraldine, Nathalie et Carole, j'ai appris à vous connaître petit à petit et, bien que toutes différentes, vous êtes toutes les quatre des personnes formidables !!

Merci à mes patients favoris, comme promis nous devons nous retrouver en ce jour de soutenance de thèse, je vous considère aujourd'hui plus comme mes amis que mes patients. Je tiens à dire qu'en plus d'avoir une patience à toute épreuve, vous êtes des personnes sensationnelles !

SOMMAIRE

I. Le collagène	1
I.1. Définition	1
I.2. Aspects moléculaires	1
I.3. Aspects cellulaires	6
I.4. Aspects tissulaires	10
I.5. Rôle du collagène de type I	12
II. Les biomatériaux de régénération osseuse	14
II.1. Rappels	14
III.1.1. Autogreffe	15
III.1.2. Allogreffe.....	16
III.1.3. Xéno greffe	16
III.1.4. Synthétique	17
II.2. Définition	18
II.3. Propriétés biologiques.....	19
II.4. Historique du collagène dans les substituts osseux xénogéniques	22
II.5. Conservation de la fraction collagénique et risque immunogène.....	24
III. Rôle des substituts osseux dans la cicatrisation osseuse	26
III.1.Principes de la cicatrisation osseuse.....	26
III.2.Exemple du OstéoBiol[®] Gen-Os (Tecnoss).....	29
III.2.1. Biocompatibilité	29
III.2.2. Le Gen-Os et ses dérivés.....	30
III.2.3. Intégration du Gen-Os dans une alvéole post-extractionnelle	32
III.3.Intérêt du collagène.....	34
III.4.Comparaison d'un substitut osseux collagéné avec un substitut osseux non collagéné.....	38
III.5.Cas cliniques	41
IV. Conclusion.....	48
Liste des figures	49
Références bibliographiques	I

I. Le collagène

I.1. Définition

Le collagène est une protéine fibreuse insoluble que l'on retrouve dans la matrice extracellulaire organique de nombreux tissus conjonctifs. C'est la protéine majoritaire au sein de l'organisme humain, elle représente 30 à 35% des protéines totales, c'est également le cas chez l'animal. On le retrouve dans toutes les structures du corps que ce soit la peau, les tendons, les ligaments mais aussi le tissu osseux. (1,2)

On le retrouve le plus souvent sous une structure fibrillaire.

Il existe au moins 29 types de collagène génétiquement différents, les types I, II et III étant les plus répandus (environ 80 à 90%), encodés par au moins 44 gènes. Ils se distinguent les uns des autres par une structure propre et des localisations spécifiques. (3)

I.2. Aspects moléculaires

La molécule de collagène de type I, la plus abondante, est formée à partir de l'enroulement de trois chaînes polypeptidiques de collagène, deux chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$. C'est une protéine glycosylée asymétrique ayant une structure en triple hélice. (1)

Chaque chaîne α (1 ou 2) constituant la triple hélice de la molécule de collagène est constituée de précisément 1050 acides aminés. Cette succession de peptides est composée en très grande majorité de résidus acides aminés glycine, proline, 4-hydroxyproline et 5-hydroxylysine. L'acide aminé glycine est toujours en première position selon un schéma $(\text{Gly-X-Y})_n$ avec X étant très souvent un résidu proline et Y pouvant être n'importe quel acide aminé mais avec une très large supériorité pour l'hydroxyproline. (4)

Les résidus glycine sont compactés au centre de l'hélice tandis que les résidus X et Y sont situés à sa périphérie. Ils vont intervenir directement dans l'agencement fibrillaire en interagissant avec d'autres molécules de collagène voisines.

Ce schéma peptidique se répète sur la quasi-intégralité de la chaîne de collagène, sur environ 1000 acides aminés et constitue la portion hélicoïdale centrale. (3)

La rupture du schéma (Gly-X-Y) par substitution d'un résidu glycine par un autre acide aminé peut conduire à une altération de la conformation hélicoïdale en un site bien précis de la triple hélice. Il en résulte ainsi une synthèse d'un collagène anormal pouvant conduire, dans des formes plus graves, à une ostéogenèse imparfaite. (5)

Deux variations de cette séquence peptidique sont identifiables, elles correspondent aux télépeptides qui sont les courtes quasi-extrémités des chaînes α de procollagène et qui auront un rôle fondamental dans la formation de liaisons intermoléculaires. Les télépeptides se distinguent également du reste de la chaîne par l'absence de forme hélicoïdale.

Au stade de procollagène, précurseur de la molécule de collagène, on retrouve aux terminaisons des chaînes α , en prolongement des télépeptides, des peptides d'extensions : le propeptide N-terminal (P1NP) et le propeptide C-terminal (P1CP).

Lors de la sortie cellulaire du procollagène I Ceux-ci seront par la suite clivés lors de la sortie cellulaire de la chaîne α de procollagène, et libérés dans la circulation sanguine, pour devenir des chaînes de collagène. (3,6)

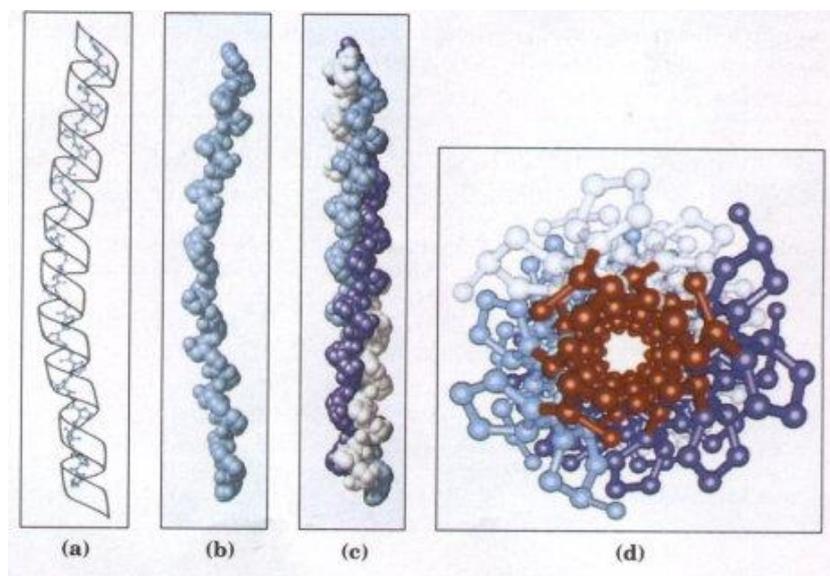


Figure 1 : Schéma de représentation du collagène :

- (a) Répétition de la séquence peptidique selon le schéma Gly-X-Y à chaque tour de l'hélice (Y étant de l'hydroxyproline ici)
- (b) Représentation atomique de l'hélice de collagène
- (c) Les trois chaînes α enroulées les unes autour des autres avec un sens de rotation de l'hélice à droite. La molécule résultante de l'association des trois chaînes est appelée tropocollagène.
- (d) Reproduction d'une extrémité de la super-hélice de collagène à trois brins selon une représentation balles et bâtons avec les résidus glycine au centre colorés en rouge. (7)

La structure hélicoïdale tridimensionnelle est stabilisée à la fois par la répartition uniforme de ces très nombreux résidus glycine tout au long de sa structure, par la formation de liaisons hydrogènes entre les chaînes α adjacentes, la présence de proline et d'hydroxyproline renforçant les liaisons hydrogènes ainsi que la présence d'interactions électrostatiques. (8)

Les types de collagène diffèrent sur l'assemblage primaire et la longueur de leurs chaînes polypeptidiques α . Cependant, les propriétés uniques de chaque type de collagène résultent principalement de la présence de segments interrompant la triple hélice et modifiant la structure tridimensionnelle de la protéine qui adopte ainsi des conformations différentes. (1)

Lors de la sortie dans le milieu extracellulaire, les peptides d'extension N et C-terminaux, P1NP et P1CP, sont clivés par des métalloprotéinases du procollagène donnant naissance à une molécule de tropocollagène. Cela permet dans un premier temps de diminuer la solubilité des molécules de tropocollagène en extracellulaire qui vont pouvoir ainsi se regrouper et, par processus d'auto-assemblage, former des microfibrilles de collagène et par la suite des fibres de collagène. En l'absence de ce clivage, la formation fibrillaire ne pourrait avoir lieu. (9)

La microfibrille de collagène est stabilisée par la formation de liaisons covalentes entre les résidus lysines hydroxylés ou non de l'extrémité C-terminale d'une molécule de tropocollagène avec les mêmes résidus de l'extrémité N-terminale d'une seconde molécule de tropocollagène sous l'action de la lysyl oxidase. (10)

Les télépeptides, n'ayant pas de conformation hélicoïdale et n'étant plus limités par leur propeptide d'extension, vont pouvoir entrer en interaction et former des liaisons intercaténares et intermoléculaires pour stabiliser ce regroupement de molécules de tropocollagène.

L'agglomération de molécules de tropocollagène et leur stabilisation permet la formation de microfibrilles solides d'environ 50 à 200 nm de diamètre.

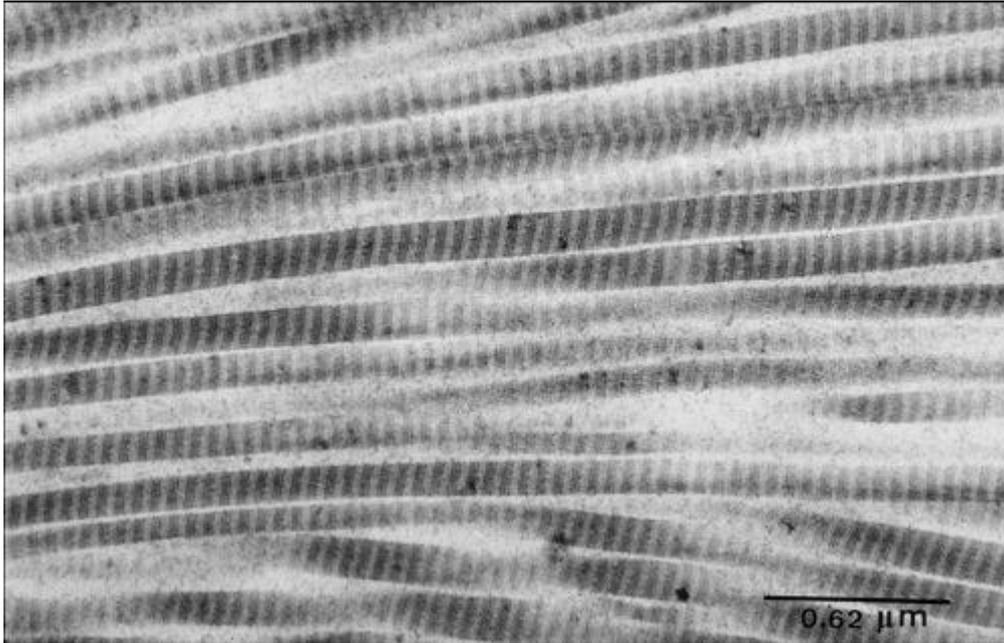


Figure 2 : Association de fibrilles de collagène de type I et de type III avec l'aspect strié caractéristique en microscopie électronique (11)

Au microscope électronique, les fibrilles de collagène présentent un aspect strié caractéristique avec une alternance de bandes sombres et de bandes claires. Ces stries résultent de la succession de zones de *gaps* et d'*overlaps*.

Les *gaps* sont des espaces vides situés entre chaque extrémité des molécules de collagène dans l'axe longitudinal de la fibrille qui ne sont donc pas jointes bout à bout. Ils sont responsables des bandes sombres au microscope électronique.

Ces *gaps* sont suivis de zones d'*overlaps* qui correspondent à un encombrement des segments de triple hélice de collagène. Ce sont des zones de recouvrement latérales où l'extrémité N-terminale et C-terminale de deux molécules de collagène différentes se chevauchent. Elles sont responsables des bandes claires au microscope électronique.

Les zones de *gaps* mesurent environ 47 nm tandis que les zones d'*overlaps* ont une longueur d'environ 20 nm. Elles forment toutes deux une périodicité axiale d'environ 67 nm caractéristique des fibrilles de collagène, soit à peu près l'équivalent d'1/5^{ème} de leur longueur (environ 300 nm). (12)

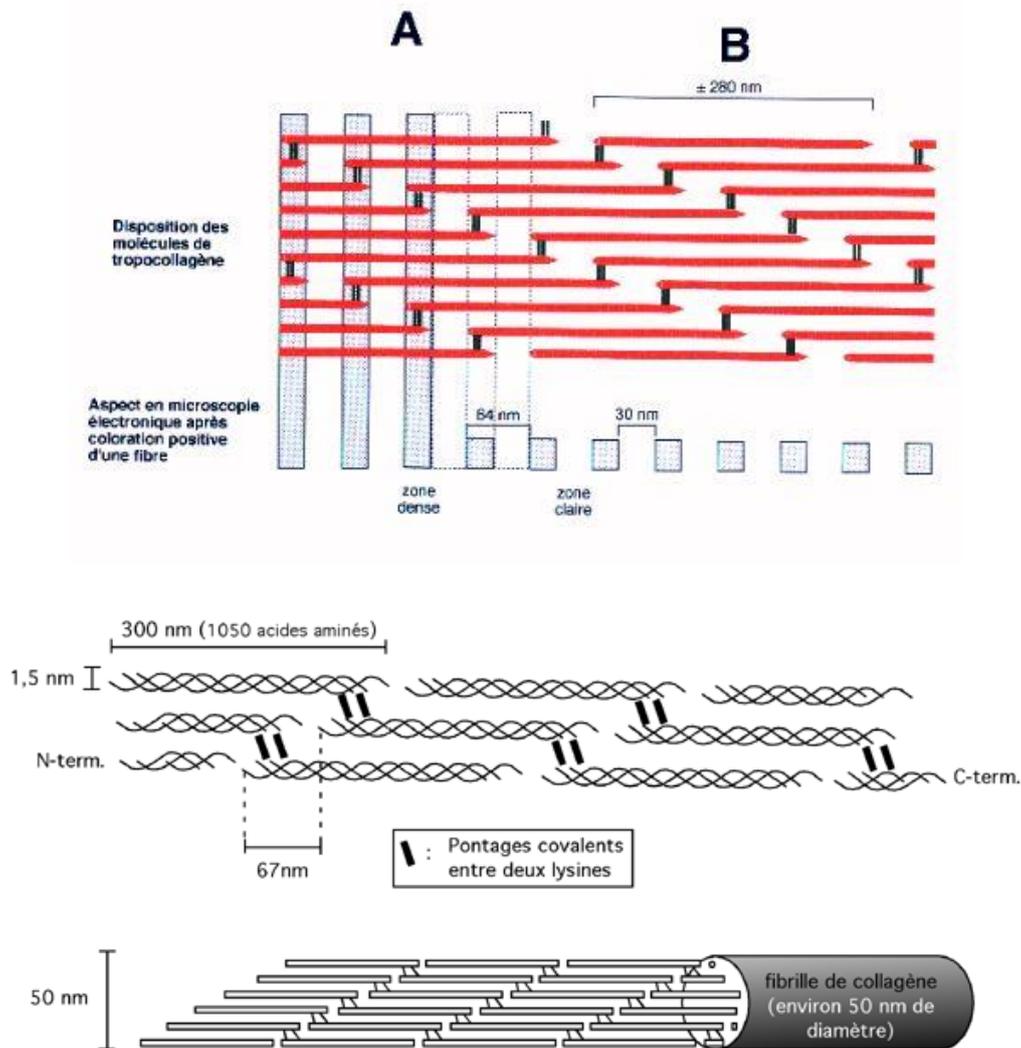


Figure 3 : Représentation de l'agencement et des liaisons entre les molécules de collagène. (11)

Ces microfibrilles d'environ 50 nm de diamètre vont à leur tour se regrouper et se connecter aux fibrilles de collagène voisines. Les fines et courtes fibrilles de collagène vont se torsader entre elles dans une direction hélicoïdale en synchronisant leur périodicité axiale pour former des fibres de collagène plus épaisses et plus longues. (13)

Le diamètre des fibres de collagène ainsi que leur conformation en réseau peuvent varier en fonction du type de collagène concerné.

Par la suite, les fibres de collagène peuvent rester orientées aléatoirement en formant une matrice tridimensionnelle de soutien comme c'est le cas pour la peau, ou s'organiser en un réseau dense et résistant dans lequel les fibres de collagène sont parallèles et orientées en fonction des forces perçues comme dans l'os ou les tendons.

I.3. Aspects cellulaires

Nous allons nous concentrer principalement sur l'étude de la synthèse du collagène de type I, constituant majeur de la matrice organique du tissu osseux.

Les ostéoblastes et les fibroblastes sont les principales cellules responsables de la synthèse du collagène de type I.

Cette synthèse débute en intracellulaire par le processus classique de biosynthèse d'une protéine : la transcription d'un gène d'ADN nommé COL1A1 (pour une chaîne $\alpha 1$ de procollagène) ou COL1A2 (pour une chaîne $\alpha 2$ de procollagène) aboutit à la formation d'un précurseur du collagène appelé procollagène. Les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont synthétisées simultanément, elles possèdent chacune leur ARN-messager respectif. (14)

Comme vu précédemment, à chaque extrémité du procollagène, on retrouve des propeptides aminé et carboxylé d'extension du procollagène : le PICP et le PINP.

Ces extrémités structurales ne contribuent pas à la formation hélicoïdale et confèrent au procollagène un caractère soluble facilitant son déplacement au travers de la cellule au fur et à mesure qu'il subit des modifications.

Ces modifications intracellulaires sont appelées modifications post-traductionnelles et sont un préalable indispensable à la formation d'une molécule de tropocollagène à conformation hélicoïdale. Ces réactions n'ont lieu qu'après transport des chaînes précurseurs du collagène au sein du lumen du réticulum endoplasmique, elles vont permettre leur maturation.

L'hydroxylation sélective des acides aminés proline et lysine de la protéine de procollagène de type I correspond à la première modification post-traductionnelle à avoir lieu, elle est fondamentale. Les résidus d'acides aminés concernés par l'hydroxylation peuvent être aussi bien au sein de la structure hélicoïdale qu'au niveau des télépeptides. (3)

Cette réaction chimique, permise par l'action de l'enzyme hydroxylase, conduit à la formation d'hydroxyproline et d'hydroxylysine.

Le dosage sélectif du collagène peut se faire par l'intermédiaire d'un simple dosage de l'hydroxyproline car c'est l'une des seules protéines de notre organisme à posséder cet acide aminé au sein de sa structure, et en quantité conséquente. (15)

L'enzyme hydroxylase nécessite elle-même de la vitamine C et du fer pour fonctionner. Ainsi, une carence en vitamine C empêchera l'hydroxylation et donc la formation de collagène solide et pérenne.

Le collagène formé, si déficit en vitamine C il y a, présentera des anomalies de structure dont principalement l'absence de structure hélicoïdale et des propriétés mécaniques résultantes très insuffisantes conduisant à la rupture précoce des fibres de collagène. (16)

Cette carence en vitamine C est responsable du scorbut, maladie bien connue, omniprésente au XV^{ème} siècle lors des grandes traversées maritimes et qui touche actuellement une partie de la population en situation de précarité, qui à son stade terminal conduit à la mobilité des organes dentaires. Le diagnostic étant confirmé si les symptômes sont résolus par supplément vitaminique. (17)

La seconde modification post-traductionnelle est la glycosylation spécifique de résidus hydroxylysine, réservée cette fois à la zone hélicoïdale, contrairement à l'hydroxylation, aboutissant à la formation de galactose-hydroxylysine (Gal-Hyl) et de gluco-galactose-hydroxylysine (Glc-Gal-Hyl). (18,19)

Cette réaction chimique se déroule au sein du réticulum endoplasmique sous l'action des glycosyl-transférases et des galactosyl-transférases avant la formation de la structure en triple hélice. La réaction de glycosylation s'effectuant au niveau des chaînes α dans leur état pré-hélicoïdal confirme le fait que la structure en hélice est défavorable à cette modification post-traductionnelle. La glycosylation n'a plus lieu une fois que la chaîne α de procollagène a adopté sa structure en hélice. (20–24)

Bien que mise en évidence et vérifiée par de nombreuses études, le rôle de la glycosylation des acides aminés d'hydroxylysine composant la chaîne de procollagène est encore mal connu à ce jour.

Des analyses ont démontré que le collagène de type I présent dans le tissu osseux, ainsi que dans les tendons et la peau, est l'un des collagènes les moins glycosylés en comparaison avec d'autres types de collagène, notamment le collagène de type IV qui présente un taux élevé de glycosylation. Il a été émis comme hypothèse que le collagène de type I ayant un faible taux de Gal-Hyl et de Glc-Gal-Hyl posséderait un turn-over plus important qu'un autre type de collagène avec un taux élevé Gal-Hyl et de Glc-Gal-Hyl comme le collagène de type IV. (25)

Il a par exemple été mis en évidence que la glycosylation du collagène joue un rôle important dans la liaison entre le collagène de type IV, principal constituant de la membrane basale, et la protéine associée au récepteur activateur du plasminogène du type urokinase (uPARAP).

Les patients ayant un diabète non contrôlé se retrouvent avec une élévation de la glycémie tissulaire entraînant un épaissement de la membrane basale. La présence d'un taux élevé de glucose a un impact sur l'interaction collagène type IV-uPARAP en augmentant la glycosylation des résidus d'hydroxylysine par procédé non-enzymatique. La modification des molécules de collagène de type IV altère ses interactions avec l'uPARAP qui régit le turn-over du collagène au sein de la membrane basale, et conduit in fine à un collagène de mauvaise qualité. (26)

Il a également été récemment démontré que la glycosylation de certains résidus d'hydroxylysines, Hyl393, Hyl540 et Hyl⁵⁴³ de chaînes $\alpha 1$ de collagène de type IV module l'adhésion de certaines intégrines, $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, et $\alpha 3\beta 1$, impliquées dans l'adhésion, et par conséquent dans la prolifération, de cellules de mélanome humain. (27)

Une fois l'étape de glycosylation terminée, la chaîne α mature de procollagène va s'assembler avec deux autres chaînes α de procollagène au même stade de maturation pour former une molécule de procollagène.

Dans le cas du collagène de type I, ce sont deux chaînes de procollagène $\alpha 1$ qui vont s'associer avec une troisième chaîne $\alpha 2$ de procollagène.

L'alignement correct des chaînes est permis par l'établissement de liaisons-ponts disulfures entre les extrémités C-terminales des différentes chaînes α . Une fois correctement alignées, les chaînes α vont pouvoir adopter leur conformation en triple hélice en s'enroulant entre elles selon un mode d'association en fermeture-éclair en direction N-terminale. (28)

La molécule de procollagène mature est alors transportée du lumen du réticulum endoplasmique jusqu'à l'appareil de Golgi. Elle est ensuite transportée par des vésicules jusqu'à la membrane plasmique où elle est sécrétée par exocytose dans le milieu extracellulaire.

Ainsi, la synthèse du collagène se fait selon les étapes classiques d'une synthèse protéique : transcription - traduction - maturation.

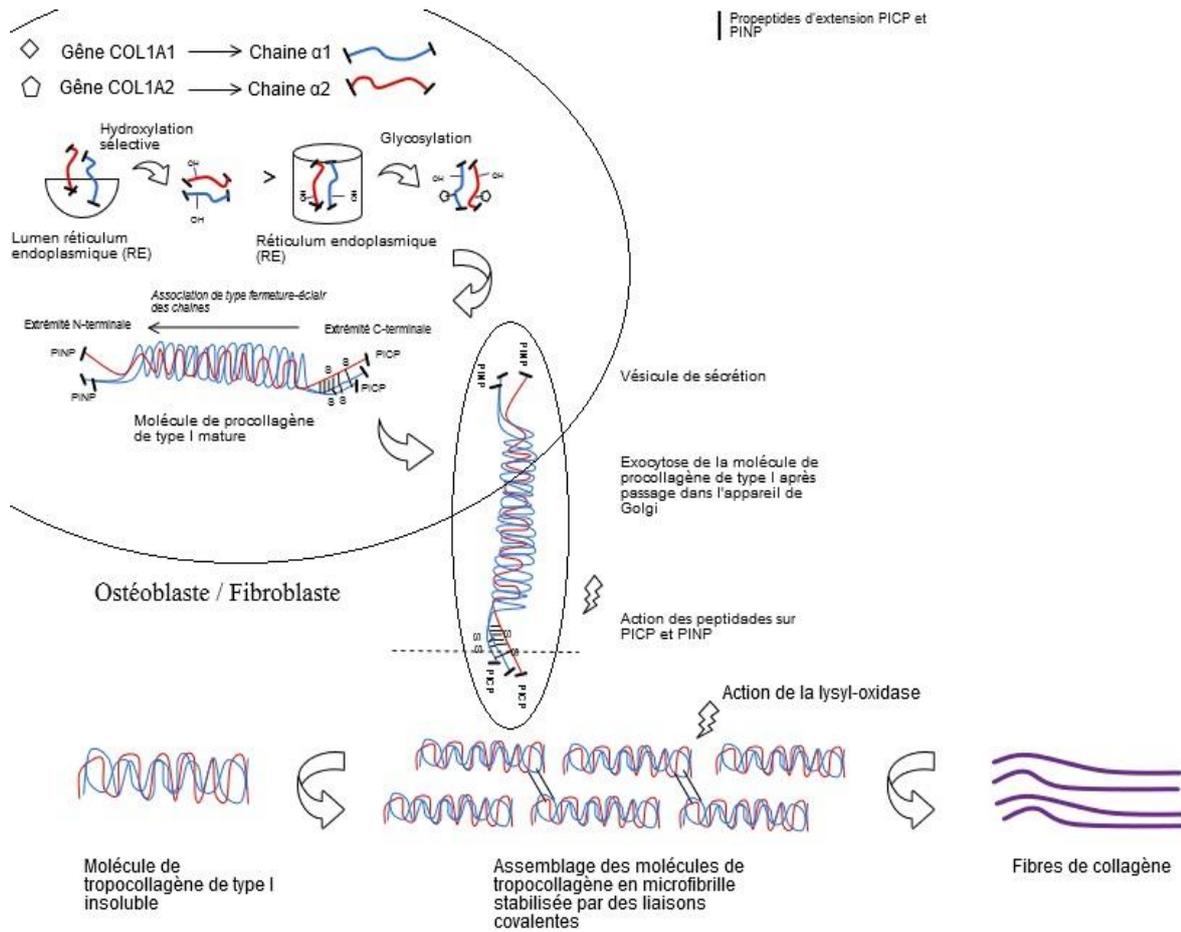


Figure 4 : Schéma montrant l'évolution de la molécule de collagène de l'état de chaîne unitaire jusqu'à la formation d'une fibre de collagène de diamètre important.

I.4. Aspects tissulaires

Le terme collagène signifie « producteur de colle » (le nom vient du mot grec *kolla* signifiant « colle »). La transformation du collagène en gélatine par élévation de température pour la production de colles remonte à plusieurs milliers d'années avant J-C, illustrant de façon claire le rôle du collagène au sein de l'organisme.

La fonction principale du collagène est de constituer un support, une armature aux tissus et de leur conférer ainsi une résistance mécanique. Le collagène va jouer le rôle d'armature par ses propriétés mécaniques : résistant et inextensible, il structure, maintient, soutient et garantit l'intégrité des tissus conjonctifs de l'ensemble de notre organisme.

Les excellentes propriétés mécaniques du collagène résultent de la présence d'un ensemble de liaisons covalentes transversales qui renforcent la cohésion entre les molécules de tropocollagène. Pour comparaison, à masse équivalente, les fibres de collagène ont une résistance à la traction plus importante que l'acier, elles peuvent être étirées sans rupture. (1)

Une fois dans le milieu extracellulaire un clivage des PICP et PINP par des protéases spécifiques a lieu. Ces propeptides N et C-terminaux se retrouvent libérés dans la circulation sanguine tandis qu'une molécule de tropocollagène de type I débarrassée de ses propeptides d'extension s'ouvre à la formation fibrillaire par polymérisation avec d'autres chaînes collagéniques. (29,30)

La formation de liaisons hydrogènes entre chaînes unitaires $\alpha 1$ et $\alpha 2$ est permise par la présence de résidus hydroxyproline résultant de l'hydroxylation intracellulaire des résidus proline comme vu précédemment. Pour chaque séquence peptidique Gly-X-Y, il y a formation d'une liaison hydrogène intercaténaire. Ces liaisons intramoléculaires vont permettre la stabilisation de la conformation en triple hélice de la molécule de tropocollagène. (31,32)

La formation fibrillaire commence ainsi par la désamination oxydative de résidus spécifiques lysine et hydroxylysine situés au niveau des télopeptides pour donner naissance aux aldéhydes Lys^{ald} et Hyl^{ald}. Cette réaction n'est possible qu'en milieu extracellulaire, d'une part car en intracellulaire les propeptides d'extension sont toujours présents, et d'autre part car la lysyl oxidase, enzyme catalysant la réaction, est une enzyme extracellulaire. Ces groupements aldéhydes vont déclencher une cascade de réactions de condensation conduisant à la formation de liaisons covalentes entre les molécules de tropocollagène mais aussi intramoléculaires. Elles ont un rôle déterminant dans les propriétés mécaniques des futures fibres de collagène, ainsi que dans la stabilisation de la périodicité axiale et du décalage entre les molécules de tropocollagène. (1,3)

Les acides aminés lysine et hydroxylysine adjacents aux groupements aldéhydes peuvent se condenser pour former des liaisons covalentes variées.

Dans un premier cas, deux résidus d'hydroxylysine ou de lysine de l'extrémité C-terminale d'une molécule de collagène vont se lier avec deux mêmes résidus d'une autre molécule de collagène mais au niveau de son extrémité N-terminale pour former une liaison covalente aldol. Seconde possibilité, les groupements aldéhydes peuvent également subir cette même réaction de condensation avec d'autres groupements aldéhydes adjacents. Ces réactions vont aboutir à la formation de liaisons covalentes initiales qui, par la suite, peuvent elles-mêmes subir un processus de maturation et devenir multivalentes. Cette augmentation du nombre de liaisons est possible grâce à l'intervention de résidus d'acides aminés supplémentaires, en particulier des résidus histidine. La formation de liaisons reste cependant soumise à une certaine proximité entre les acides aminés. (22)

La structure collagénique peut être comparée à un réseau de cordes où chaque élément du réseau transmet des forces aux autres éléments via une réticulation médiée par les lysines/hydroxylysines tandis que les éléments fibrillaires maintiennent leur structure grâce à la triple hélice. (33)

La complexité de l'agencement inter-moléculaire au sein des fibrilles résulte de la très grande variété de liaisons covalentes pouvant se former en fonction du positionnement des différents acides aminés. Les différentes conformations qui en découlent déterminent les différents types de collagène. Des différences significatives sur ces deux aspects ont été mises en évidence en fonction de la localisation tissulaire du collagène. (22,34,35)

Ces liaisons multiples permettent de créer une stabilité lors de l'auto-assemblage des molécules de tropocollagène et confèrent ainsi des propriétés mécaniques excellentes aux fibres de collagène résultantes leur permettant d'assurer leur fonction de soutien tissulaire.

Il a été mis en évidence que la formation de liaisons covalentes au sein du collagène à une influence sur la minéralisation de l'os mais aussi sur la formation de micro-lésions au niveau de la structure osseuse. Les propriétés mécaniques de l'os sont donc, en partie, dépendantes de la bonne formation de ces liaisons covalentes collagéniques, processus pouvant être altéré chez les patients diabétiques ou atteints d'ostéoporose. (36)

I.5. Rôle du collagène de type I

Parmi tous les types de collagène existants, le collagène de type I constitue le type le plus abondant (90%). (16)

La plupart des organes doivent leur forme, leur stabilité et leurs connexions au type I collagénique. Il compose à 95% la matrice extracellulaire organique du tissu osseux et joue un rôle primordial dans la capacité de l'os à absorber les contraintes. (37)

Le collagène de type I interagit avec plus d'une cinquantaine de molécules différentes. De plus, plus de 300 mutations du type I ont été mises en évidence et mises en relation avec des maladies des tissus conjonctifs chez l'être humain. (16)

Le collagène osseux présente une particularité : il est capable de se minéraliser.

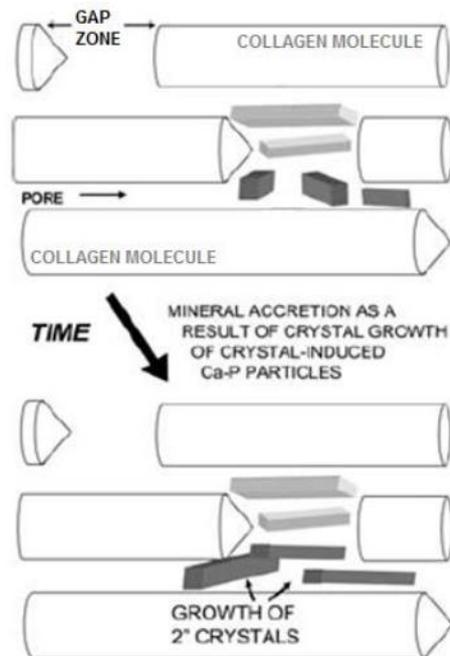


Figure 5 : Schéma représentant la croissance des cristaux d'apatite initialement déposés au sein des zones de gaps. (38)

Il a été mis en évidence que la présence d'acides aminés chargés particuliers en des positions spécifiques de la fibrille de collagène, notamment les zones de *gaps*, constituait des sites potentiels de nucléation d'apatite après la liaison d'ions calcium et phosphate. Ces acides aminés chargés, que sont l'arginine, l'acide glutamique et la lysine, ont été identifiés dans les zones de gaps. (39,40)

La molécule de collagène de type I fournirait ainsi une séquence de résidus d'acides aminés chargés dictant la liaison ionique nécessaire aux événements de nucléation pour la formation ultérieure de tissu minéralisé. (41)

L'analyse au microscope électronique à transmission a permis de mettre en évidence la localisation préférentielle des cristaux d'apatite. On les retrouve à 64 % au niveau des zones de *gaps* et à 36% au niveau des zones d'*overlaps*. Bien que des cristaux d'apatite soient retrouvés à la surface des fibrilles de collagène, l'initiation de la nucléation se fait préférentiellement au niveau des zones de *gaps* par dépôt de germes d'apatite. Cette étape est suivie d'une phase de croissance des cristaux qui vont remplir petit à petit l'intégralité de l'espace disponible laissé par les zones de *gaps*. Ceci étant, ce sont ensuite les zones d'*overlaps* qui vont être progressivement colonisées par les cristaux d'apatites jusqu'à combler l'espace intermoléculaire entre les fibrilles de collagène. (38)

Des études ont mis en évidence que la croissance cristalline est plus rapide au niveau des zones de *gaps* qu'au niveau des zones d'*overlaps*. (42,43)

Les fibrilles de collagène se retrouvent ainsi orientées par le développement de la phase minérale au niveau des *gaps* créés par la disposition des molécules de collagène. Cet agencement fibrillaire va guider la nucléation et la croissance des cristaux mais aussi leur orientation. La disposition particulière des fibres de collagène, et donc des cristaux d'hydroxyapatite, permet d'adapter la résistance osseuse en fonction des contraintes subies, variables d'un individu à un autre, et d'optimiser ses propriétés mécaniques. (37)

L'orientation des fibrilles de collagène au sein du tissu osseux du maxillaire et de la mandibule est dépendante des contraintes subies, c'est un tissu anisotrope. La charge occlusale est la contrainte principale à laquelle est soumise le tissu osseux, plus particulièrement l'os alvéolaire. La présence d'ostéocytes, cellules mécano-sensibles « piégées » dans le tissu osseux, permet la communication intercellulaire par l'intermédiaire de très nombreuses ramifications issues de leur membrane plasmique. Ce sont les cellules les plus nombreuses au sein du tissu osseux. Malgré leur non-mobilité, les ostéocytes sont des régulateurs du remodelage osseux en fonction du stress mécanique perçu par l'os. Ils vont orchestrer l'apposition et la résorption osseuse en guidant les ostéoblastes et les ostéoclastes dans leur fonction. Lors d'un stress mécanique trop important comme c'est le cas lors d'une surcharge occlusale ou, à l'inverse, d'absence de sollicitations mécaniques, le tissu osseux se résorbe. (44)

Un os non lamellaire, immature, caractérisé par une orientation hasardeuse des fibres de collagène présente des propriétés mécaniques bien plus faibles que l'os lamellaire mature dans lequel les fibres de collagène sont disposés en couches parallèles. (37)

Nous comprenons ainsi l'importance de l'orientation des fibrilles de collagène pour les propriétés mécaniques de l'os.

II. Les biomatériaux de régénération osseuse

II.1. Rappels

L'augmentation de l'espérance de vie au fil des décennies s'accompagne d'une croissance de la population présentant des édentements partiels ou complets. Malgré les progrès de la dentisterie contemporaine, que ce soit dans le domaine de la prévention primaire ou des soins conservateurs, la perte des organes dentaires est une réalité toujours d'actualité. Les patients ayant perdu une ou plusieurs dents au cours de leur vie sont de plus en plus nombreux à vouloir se soigner. Aujourd'hui, les souhaits des patients que nous recevons au cabinet ont changé : ils ne sont pas seulement dans l'attente d'un rétablissement de leur fonction masticatoire, ils ont une attente esthétique.

Cette attente esthétique est modelée en grande partie par la société où, « le parfait » est mis en avant et semble être à la portée de tous. Ce côté non négligeable, qui tend parfois à prendre le dessus sur le côté fonctionnel, est régi par la vie en société, qu'elle soit privée ou professionnelle. Ce souhait esthétique est associé à l'augmentation de la durée de vie moyenne de la population, qui poussent les patients à s'occuper de leurs dents et ce, peu importe l'âge.

La démocratisation et la modernisation de la technique implantaire, solution chirurgicale et prothétique pouvant répondre à toutes les attentes du patient, lorsqu'elles sont correctement réalisées, doit nous pousser à choisir cette voie thérapeutique lorsque cela est possible.

Les solutions prothétiques amovibles étant souvent inconfortables en fonction de l'étendue de l'édentement et les solutions prothétiques fixes étant souvent délabrantes dans le cas de la réalisation de bridges, la solution implantaire attire de plus en plus de patients. (45)

Devant le facteur chirurgical et les mauvaises expériences relatées par l'entourage, ce sont, le plus souvent, les difficultés économiques des patients qui constituent l'un des principaux freins au choix de cette option thérapeutique.

Le vieillissement physiologique des individus et les maladies associées peuvent provoquer des complications à terme pour la pose d'implants notamment dues à une résorption de l'os alvéolaire et, moindre mais non négligeable, de l'os basal. Pour les patients acceptant la solution implantaire, proportion de la population en forte croissance, il a donc été indispensable de trouver des solutions et des méthodes pour pouvoir pallier ce déficit osseux.

Le marché financier colossal généré par la pose d'implants et, par conséquent par les matériaux de comblement osseux, accélère inévitablement les progrès scientifiques dans ce domaine grâce aux différents laboratoires en concurrence. Etant l'un des tissus les plus transplantés, les résultats ainsi que les avancées scientifiques dans le monde de la greffe osseuse ont une importance considérable.

Il est important de retracer historiquement le développement des techniques de greffe mais aussi des matériaux utilisés au cours des décennies pour en comprendre les inconvénients mais aussi les objectifs à atteindre pour parvenir à recréer le greffon *optimum*.

Le monde de la greffe osseuse regroupe plusieurs techniques qui ont eu plus ou moins de succès en fonction de la qualité des résultats obtenus. Nous ne les détaillerons pas ici mais nous en rappellerons brièvement les principales lignes.

III.1.1. Autogreffe

L'autogreffe est restée pendant longtemps la technique de prédilection, qualifiée de « gold-standard », elle a le privilège d'attribuer des propriétés d'ostéoconduction, d'ostéoinduction et surtout des propriétés ostéogéniques au greffon prélevé chez le sujet lui-même.

Le caractère ostéogénique est inhérent à l'os autogène : en utilisant une quantité d'os prélevée chez l'hôte, quel que soit sa localisation, lors de la greffe, une partie des cellules encore vivantes pourra interagir avec le site osseux receveur.

Autrement dit, peu d'ostéoblastes matures survivent à la transplantation dû à la rupture de l'apport sanguin mais un nombre adéquat de cellules précurseurs subsiste pour venir contribuer directement à la formation d'un nouvel os au niveau du site manquant. Ce sont ces cellules précurseurs qui vont conférer à l'os autogène son potentiel ostéogénique. (46,47)

Cependant, ses limites sont importantes : le temps opératoire est augmenté et la quantité d'os pouvant être prélevée est limitée. De plus, deux sites opératoires sont nécessaires avec un risque de morbidité non négligeable due à la fois à la perte de sang et au risque d'infection, à des complications éventuelles liées à la blessure, à une possible perte de la sensibilité locale en cas de lésions d'éléments nerveux notamment dans les prélèvements ramiques, et surtout, une douleur chronique.

Ce sont ces aspects négatifs de l'autogreffe qui ont poussé la recherche à développer de nouvelles méthodes de greffe, notamment les matériaux de comblement osseux synthétiques.

III.1.2. Allogreffe

L'allogreffe, avec prélèvement du greffon chez un individu de la même espèce que l'hôte mais dont l'identité génétique est différente, est une alternative à l'autogreffe. Des banques de tissu osseux autorisées existent en France, les donneurs sont soit vivants soit décédés. Par exemple, les têtes fémorales récupérées, au cours des arthroplasties notamment, sont conditionnées et réutilisées chez des patients demandeurs.

Au cours de l'histoire, cette alternative thérapeutique était peu utilisée car elle présentait des risques d'infections et de réactions immunologiques néfastes. La probabilité de transmission de différents virus comme l'hépatite B, C ou du VIH étant très faible mais non négligeable. (47)

Les avantages principaux de l'allogreffe, en comparaison avec l'autogreffe, sont la disponibilité et l'absence de morbidité. Elles étaient particulièrement utiles lorsqu'il y avait de grands défauts osseux à combler nécessitant un support structurel ou lorsque le volume de greffon autogène disponible était insuffisant. Elles présentent un caractère ostéoconducteur et faiblement ostéoinducteur. (48)

Malgré cela, cette technique présente des risques potentiels comme des réactions immunitaires de rejet conduisant à un échec de la greffe ou des risques de transmission de maladies, les greffes allogéniques sont, à ce jour, rares et évitées par la plupart des praticiens. (49–51)

III.1.3. Xénogreffe

La xénogreffe osseuse consiste à prélever du tissu osseux sur un mammifère pour le transplanter chez l'être humain. Le donneur, en l'occurrence l'animal, appartient à une espèce biologique différente de celle du receveur, l'humain. Cette technique a pendant longtemps été considérée comme non appropriée pour les reconstructions osseuses et présentée aux patients comme risquée à cause des résultats mitigés obtenus.

Ce type de greffe a connu des avancées considérables et constitue, à ce jour, l'une des meilleures armes pour les praticiens souhaitant réaliser des reconstructions osseuses de petite ou large étendue, que ce soit par la qualité du tissu osseux obtenu mais aussi par la simplicité de mise en œuvre par l'opérateur au cabinet.

Les progrès et les nombreux avantages de cette technique seront abordés et détaillés plus loin.

III.1.4. Synthétique

Les matériaux synthétiques utilisés dans les greffes osseuses ont pour avantage d'être disponible en quantité illimitée, ce qui permet le traitement de défauts osseux de grande étendue, et de ne pas nécessiter de second site opératoire. Les substituts osseux synthétiques présentent de très bonnes propriétés ostéoconductrices contrebalancées par une absence d'ostéoinductivité et d'ostéogénicité. (48)

A l'époque où les échecs de l'allogreffe et de la xéno greffe étaient omniprésents par réaction immunitaire de l'hôte receveur et rejet, les substituts osseux synthétiques étaient considérés comme la seule alternative fiable à la greffe autogène. Le risque de contamination est considéré comme nul si l'opérateur en fait une utilisation correcte car le substitut osseux n'est pas issu d'un autre organisme mais totalement synthétique et conditionné sous emballage stérile. Aujourd'hui, ils viennent compléter l'arsenal thérapeutique des praticiens en parallèle des substituts osseux xénogéniques.

II.2. Définition

Avec l'avancée des recherches en laboratoire, les biomatériaux ont vu le jour et ont connu une avancée fulgurante depuis le XX^{ème} siècle. Une définition simple, claire et précise a été proposée pour la notion de « biomatériau », elle a été officiellement annoncée et mise à jour en 1991 à la conférence de consensus de Chester de la société Européenne des Biomatériaux :

« Matériau non vivant, utilisé dans un dispositif médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un appareillage à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe, ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou assistance) fonctionnelle ».

Les implants dentaires et ophtalmiques, les prothèses articulaires, les cathéters veineux, les dialyseurs, les colles biologiques sont des exemples de dispositifs médicaux appartenant au domaine des biomatériaux.

Dans le domaine dentaire se sont développés les biomatériaux de régénération osseuse connus aussi sous le nom de matériaux de comblement osseux. Ils se différencient des médicaments par leur mode d'action. Ils n'ont pas d'effet pharmacocinétique, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas besoin de subir des modifications par l'organisme pour être actifs. Le matériau de comblement osseux est immiscé dans la cicatrisation du tissu osseux. En partant du principe que les substituts osseux utilisés à ce jour présentent un minimum d'éléments néfastes au bon déroulement de la cicatrisation de notre organisme, l'angiogenèse du greffon et la néoformation osseuse vont permettre l'intégration du substitut osseux au tissu adjacent receveur.

Le renouvellement constant des matériaux de comblement osseux sur le marché, que ce soit d'origine naturelle ou synthétique, offre un large choix aux différents praticiens en quête du biomatériau de régénération osseuse le plus efficace et le plus pratique. Certains produits se sont démarqués du lot et ont permis d'identifier, de comprendre et d'exploiter la composition idéale biocompatible permettant la reconstruction osseuse.

Les nombreuses études scientifiques et essais cliniques montrent des résultats bien supérieurs avec des substituts osseux d'origine naturelle, les animaux, par rapport aux substituts osseux d'origine synthétique. Cela s'explique par une très forte similarité du tissu osseux animal avec l'os humain que nous sommes incapables de reproduire avec des substituts osseux d'origine synthétique qui présentent de nombreuses différences morphologiques notables. (52,53)

II.3. Propriétés biologiques

- La biocompatibilité d'un matériau de comblement osseux utilisé en chirurgie orale étant indispensable, une série de tests et d'essais cliniques précède sa mise sur le marché.

Il ne doit pas entraîner de toxicité, que ce soit par sa composition ou encore par ses produits de dégradation, ni de réactions de rejet de l'organisme. Pour cela, il doit avoir des propriétés physico-chimiques, mais aussi mécaniques, similaires à l'organe, ou à la partie de l'organe, qu'il vient remplacer. En effet, le biomatériau va établir de nombreuses relations avec son environnement. Par son caractère biocompatible, il peut ainsi remplir sa fonction sans perturbation par une réponse appropriée de l'hôte receveur.

- Le matériau de comblement osseux doit non seulement être biocompatible mais aussi résorbable.

L'intégration du greffon au sein du site receveur nécessite l'établissement d'un nouveau réseau vasculaire au cœur du biomatériau à partir d'un réseau préexistant, c'est le processus d'angiogenèse. La néo-vascularisation va permettre le remplacement progressif du biomatériau, par résorption ostéoclastique et synthèse d'un nouveau tissu osseux. La circulation sanguine est un vecteur cellulaire, il permet l'apport d'oxygène, de nutriments et de facteurs de croissance nécessaires à l'activité cellulaire.

A noter que la vitesse et le taux de résorption varient en fonction des biomatériaux de régénération osseuse utilisés. Un substitut osseux se résorbant trop rapidement ne permettra pas une apposition ostéoblastique suffisante et la régénération osseuse ne sera donc pas optimale. A l'inverse, une résorption trop lente ne permettra pas une régénération intégrale de l'ensemble des tissus. (54)

Dans le cas du biomatériau idéal, la dégradation doit se faire en intégralité. Les produits de dégradation sont par la suite métabolisés et éliminés par les reins, véritable filtre des déchets présents dans le sang.

- La porosité d'un matériau de comblement osseux est un prérequis structurel indispensable à son intégration qui favorise à la fois l'ostéoconduction et la réhabilitation cellulaire.

Cette particularité structurale permet la migration et la prolifération des ostéoblastes ainsi que des cellules mésenchymateuses et conditionne la réussite du processus d'angiogenèse. Le caractère poreux va également améliorer considérablement la cohésion entre le biomatériau et l'os naturel environnant offrant ainsi une stabilité mécanique idéale au niveau de cette interface critique. Cette cohésion est caractérisée par des interdigitations cellulaires, complexes jonctionnels engrenant les cellules de l'os environnant avec celles du nouveau tissu osseux synthétisé. (55)

La taille de ces pores est variable : de moins de 100µm à plus de 300 µm, elle a un impact direct sur les propriétés mécaniques des biomatériaux et va également influencer leur vitesse de résorption. Une microporosité (<100 µm) va permettre l'échange ionique et favorise la formation d'apatite osseuse par dissolution et reprécipitation. Cela s'explique par une augmentation de la surface d'adsorption du biomatériau permettant une plus large adhésion de protéines favorables aux interactions cellulaires. (56,57)

Cependant, des pores de trop petite taille peuvent inhiber la migration cellulaire et provoquer une nécrose qui conduirait à un échec de la greffe.

En comparaison, une macroporosité (>100 µm) va favoriser le recrutement et la pénétration cellulaire, phénomène d'ostéoconduction aboutissant à terme à une ostéogenèse. Néanmoins, une augmentation trop importante entraîne une diminution des propriétés mécaniques du biomatériau. (55)

Les nouveaux matériaux à base de collagène peuvent compenser cette diminution des propriétés mécaniques par une augmentation de la densité grâce à la matrice collagénique. (58)

Des matériaux de comblement osseux possédant un gradient de porosité ont été créés pour se rapprocher encore plus de l'os naturel. Cette variation du diamètre des pores au sein du biomatériau a montré au cours des études des résultats convainquants par rapport à une porosité uniforme, notamment une concentration d'oxygène plus importante ainsi qu'une augmentation de la prolifération cellulaire. La taille des pores mais aussi leur forme doivent se rapprocher le plus possible de ceux de l'os naturel. (57,59)

Pour une intégration réussie du biomatériau, la porosité de celui-ci doit permettre le passage d'éléments fondamentaux que représentent l'oxygène, élément jouant un rôle très important dans le processus d'angiogenèse, et les nutriments qui fourniront l'énergie nécessaire au développement des tissus néo-synthétisés. (59,60)

- La capacité du biomatériau à adsorber des protéines environnantes spécifiques joue un rôle crucial dans le déclenchement de la cascade cellulaire nécessaire à l'intégration du greffon au tissu osseux environnant.

Lors de la mise en place du biomatériau au sein de l'organisme, l'adsorption des protéines est l'un des premiers phénomènes à se mettre en place. Elle est permise par l'échange d'ions entre le biomatériau et le milieu environnant : des ions peuvent ainsi adhérer à la surface du biomatériau et constituent ce que l'on appelle des sites d'adsorption. La formation de cette couche de protéines adsorbées est indispensable : elle régit directement l'interaction du biomatériau avec les cellules environnantes qui, une fois en contact avec ces protéines par adhésion, vont subir des modifications de leurs comportements cellulaires et permettre leur migration et leur prolifération. La taille de la surface d'adsorption est un facteur important qui conditionne la quantité mais aussi le type de protéines adsorbées. De plus, il a été démontré que la nanostructure du biomatériau a un impact sur le type de protéines adsorbées et, par conséquent, sur la modification cellulaire induite par l'interaction protéine-cellule.

Les progrès scientifiques actuels permettent de jouer sur la topographie de la porosité à l'échelle du nanomètre mais aussi sur la rugosité du biomatériau. L'adsorption étant un mécanisme très complexe, les recherches sont axées sur sa compréhension complète pour pouvoir réguler les protéines adsorbées au niveau du biomatériau et permettre ainsi une « adsorption sélective » des protéines en compétition en fonction du tissu à régénérer. (55,61–63)

II.4. Historique du collagène dans les substituts osseux xénogéniques

Les recherches se sont focalisées sur les espèces d'origine porcine, bovine mais aussi équine, dont les tissus osseux possèdent de nombreuses similarités avec le tissu osseux humain.

Les premières tentatives avec ces biomatériaux de substitution osseuse d'origine naturelle ont rapidement conduit à des réactions de rejet de la greffe. En effet, au contact du sang, les protéines animales du greffon sont identifiées comme des corps étrangers par notre organisme et provoquent des réactions immunitaires. Le système immunitaire est mobilisé rapidement et synthétise des anticorps ayant pour cible le greffon conduisant à son rejet de l'organisme.

Il a donc été nécessaire mettre en place des procédures de traitement des tissus d'origine pour enlever les antigènes et les virus tout en préservant l'activité biologique.

Point négatif, c'est au cours de ces traitements que les xénogreffes osseuses perdent leur matrice collagénique et leurs propriétés ostéogéniques et, partiellement, ostéoinductives. Dans la grande majorité des cas, seul le pouvoir ostéoconducteur du greffon persiste. (64)

Bien que le coût de cette méthode soit peu élevé, les résultats obtenus à l'époque étaient trop disparates et pas assez convainquant pour faire de la xénogreffe une utilisation quotidienne. De plus, le risque de transmission de zoonoses était non négligeable et constituait un frein supplémentaire.

Depuis, la recherche a permis de contrecarrer les inconvénients majeurs que représentaient la xénogreffe en « conditionnant » le tissu osseux d'origine animale permettant ainsi son implantation chez l'homme. Les laboratoires ont mis au point des procédés de fabrication nécessitant de nombreuses étapes pour éliminer la totalité du risque d'antigénicité et du risque infectieux tout en conservant la fraction organique, en particulier le collagène, et ainsi les avantages du tissu osseux prélevé.

La déprotéinisation classique utilise le peroxyde d'hydrogène pour éliminer les protéines au sein du substitut osseux, notamment le collagène. Des travaux sur cette étape indispensable ont permis d'identifier un déprotéinisant, la pepsine, plus efficace que le peroxyde d'hydrogène en termes d'élimination des protéines de l'os xénogénique, et qui, en plus, préserve la matrice collagénique sans altération de ses propriétés mécaniques. (65)

Ainsi, contre toute attente, les substituts osseux xénogéniques constituent à ce jour le principal allié des praticiens dans leurs protocoles de greffe osseuse au détriment de l'autogreffe.

A ce jour, les biomatériaux de régénération osseuse xénogéniques constituent l'une des meilleures alternatives à l'autogreffe en termes d'efficacité et de fiabilité. Les résultats pour la régénération osseuse guidée de défauts osseux se rapprochent de ceux d'une greffe avec de l'os autogène. (66)

L'abord de ces découvertes a pour but final de pouvoir contrôler au plus près la cicatrisation osseuse en reproduisant au mieux les conditions physiologiques favorables à une régénération osseuse. La cascade d'évènements mise en place par l'organisme au cours de la régénération osseuse est extrêmement complexe et doit être analysée et comprise pour pousser encore plus loin le développement des xéno greffes.

Les recherches actuelles ne cessent de progresser et, aujourd'hui, les voies prometteuses passent par l'identification des protéines ostéo-inductives, comme les protéines de la morphogénèse osseuse (BMPs) (67), ainsi que celle des facteurs associés jouant un rôle bénéfique sur la différenciation et la prolifération ostéoblastique.

Des résultats cliniques satisfaisants ont été obtenus avec des matériaux de comblement osseux ayant la capacité d'assurer un contrôle spatio-temporel de l'arrivage des protéines de la morphogénèse osseuse recombinantes (rhBMPs). Cependant, le coût de ces biomatériaux est encore bien trop élevé et les propriétés ostéoinductrices sont considérées comme encore insuffisantes pour être utilisés couramment. (68–71)

II.5. Conservation de la fraction collagénique et risque immunogène

Les biomatériaux basés sur l'utilisation du collagène ont une longue histoire et la complexité de leur traitement constitue un véritable défi scientifique en termes d'antigénicité et d'immunogénicité. De nombreuses propriétés biologiques indispensables sont attribuées à la présence de collagène, c'est pourquoi les laboratoires ont axé leurs recherches sur sa conservation au sein des matériaux de comblement osseux.

Les substituts osseux composés d'une matrice organique collagénique sont aujourd'hui communément utilisés. Il y a encore quelques années, les avancées en laboratoire permettaient uniquement la conservation de la phase minérale des tissus osseux xénogéniques, privés de leurs protéines, pour sécuriser la future greffe dans le corps humain. La transplantation de tissu osseux de l'animal chez l'homme pouvant être responsable de réactions immunitaires, il était impératif d'éliminer l'intégralité des antigènes pouvant être reconnus par l'organisme humain.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), autrement appelé antigènes des leucocytes humain (HLA), est le principal responsable de ce conflit greffon/hôte. (65,72)

Le déclenchement de la réaction immunitaire se fait par présentation de l'antigène peptidique étranger aux récepteurs TCR des lymphocytes T par l'intermédiaire des CMH I et II. L'antigène étranger, issu des cellules du greffon, peut-être une protéine ou une glycoprotéine transmembranaire ou intracellulaire, il est reconnu grâce à ses épitopes. Ces zones spécifiques de l'antigène vont être analysés par les paratopes de l'anticorps issu du système immunitaire de l'hôte et vont déterminer si cet antigène est du domaine du soi ou du non-soi. Si l'antigène est reconnu comme étranger, une réponse immunitaire est déclenchée et les anticorps vont attaquer les cellules du greffon conduisant à un rejet et à un échec de la greffe.

Dans les premiers essais de xéngreffe, la conservation de la phase organique était principalement responsable des échecs de greffe par rejet. La présence de protéines d'origine animales était reconnue par le système immunitaire du corps humain. Ces réactions de défense de l'organisme face aux xéngreffes ont constitué un frein majeur au développement de cette méthode.

Les solutions à ces problèmes ont été apportées par le développement de procédés visant à traiter les substituts osseux xénogéniques. Ces traitements consistent en la neutralisation et la dénaturation des protéines existantes, notamment par les bains à la pepsine comme nous l'avons vu, ou encore à masquer et/ou enlever les épitopes antigéniques. La biocompatibilité du greffon est ainsi assurée par neutralisation de la composante antigénique tout en conservant la phase organique : la matrice collagénique.

De surcroît, le prélèvement osseux chez les animaux passe en tout premier lieu par une sélection stricte des membres de l'échantillon, notamment vis-à-vis de leur provenance de régions d'élevage indemnes d'encéphalopathie spongiforme bovine. Toute infection décelée au cours des tests biologiques devra conduire à l'exclusion de celui-ci.

Il est indispensable de contrôler scrupuleusement les étapes de prélèvement, de fabrication ainsi que la composition des substituts osseux qui seront utilisés.

III. Rôle des substituts osseux dans la cicatrisation osseuse

III.1.Principes de la cicatrisation osseuse

L'étude initiale de la cicatrisation physiologique osseuse est indispensable pour en comprendre les étapes-clés pouvant être exploitées par les biomatériaux de régénération osseuse.

Prenons l'exemple le plus fréquemment rencontré : la cicatrisation post-avulsionnelle.

A la suite d'une extraction dentaire, l'alvéole se remplit progressivement de sang pour aboutir à la formation d'un caillot permettant l'arrêt du saignement local. L'accumulation de plaquettes sanguines au niveau des vaisseaux sanguins endommagés par l'acte chirurgical va permettre de contrôler le saignement en colmatant la brèche, elles forment ce que l'on appelle le clou plaquettaire.

L'adhésion et l'agrégation plaquettaire se font principalement au niveau de la couche sous-endothéliale du vaisseau sanguin riche en fibres de collagène. En effet, le collagène comporte deux types de récepteurs contribuant à l'arrêt et à l'activation des plaquettes :

- L'intégrine $\alpha 2\beta 1$ permettant l'ancrage plaquettaire
- La glycoprotéine VI, principale responsable de l'activation plaquettaire par le collagène (73,74)

L'activation des plaquettes va permettre leur adhésion, leur agrégation, leur dégranulation ainsi que l'exposition à la surface plaquettaire de phospholipides anioniques pro-coagulants avec émission de microparticules indispensables à la réaction hémostatique. La dégranulation plaquettaire va permettre la libération de facteurs de croissance indispensables à l'établissement d'un nouveau réseau vasculaire et à une néoformation osseuse. (75)

La présence du clou plaquettaire va servir de support pour l'expression des facteurs de la coagulation, notamment le fibrinogène (facteur I), et va permettre la génération de thrombine, enzyme indispensable à l'élargissement du clou plaquettaire par transformation du fibrinogène en une protéine fibreuse, la fibrine. Lorsque le clou plaquettaire aura atteint une taille suffisante, il sera dissout par action de la plasmine, c'est la fibrinolyse. (76)

L'apport de fibrine au sein du clou plaquettaire constitue, en association avec la fibronectine, un véritable maillage au fond de l'alvéole permettant de retenir les érythrocytes et les leucocytes et de renforcer la résistance et la stabilité du clou plaquettaire. (77)

Les fibres ligamentaires parodontales résiduelles encore présentes sur les parois osseuses alvéolaires vont par la suite interagir avec le réseau fibrinaire du caillot sanguin. Elles sont riches en cellules ostéoprogénitrices et en vaisseaux sanguins. (78)

Un processus d'angiogenèse avec formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire adjacent préexistant se met en place au sein de l'alvéole favorisant ainsi la migration cellulaire, en particulier celle des fibroblastes. A ce stade, le coagulum se retrouve progressivement remplacé par un tissu de granulation richement vascularisé. Cet envahissement capillaire du caillot sanguin correspond au processus d'angiogenèse, c'est une néo-vascularisation permise par un certain nombre de facteurs de croissance comme VEGF et FGF.

Ce processus physiologique signe la fin de l'étape de coagulation et la réparation des vaisseaux sanguins endommagés.

En parallèle, de nombreuses cellules inflammatoires sont rapatriées sur le site extractionnel et des ostéoclastes sont déjà identifiés sur les zones de la paroi alvéolaire dénuées de fibres ligamentaires. (79)

A son tour, le tissu de granulation est progressivement supplanté par la formation d'un tissu conjonctif richement vascularisé, c'est à ce stade que les fibres de collagène sont synthétisées.

La formation osseuse peut ainsi débiter selon un mode d'apposition centripète : depuis l'os existant vers le centre de l'alvéole. La nécessité d'une synthèse osseuse rapide aboutit à la formation d'un tissu ostéoïde caractérisé par la présence de fibres de collagène grossières ayant une organisation aléatoire et irrégulière. Les propriétés mécaniques osseuses à ce stade sont très faibles. L'agencement parallèle et organisé caractéristique des fibres de collagène du tissu osseux lamellaire, constitué d'os cortical et d'os spongieux, demande à l'organisme beaucoup plus de temps. L'os immature se transforme peu à peu en os lamellaire : les propriétés mécaniques sont augmentées par minéralisation de la matrice qui se dispose en lamelles parallèles et concentriques.

Cette cicatrisation est caractérisée par une disparition des septa osseux interdentaires et par conséquent une diminution de la hauteur de crête résiduelle, conséquences de la résorption ostéoclastique de la lamina dura.

La complexité de l'orchestration cellules/médiateurs mise en place par notre organisme impose d'en connaître les moindres détails pour l'élaboration de nouveaux matériaux de comblement osseux bioactifs pouvant reproduire au mieux les processus physiologiques.



Figure 6 : Ostéoblaste adhérent sur une matrice synthétique (80)

III.2. Exemple du OstéoBiol® Gen-Os (TecnoSS)

III.2.1. Biocompatibilité

L'analyse des substituts osseux du laboratoire *TecnoSS* est intéressante car c'est l'un des premiers laboratoires à avoir réussi à mettre au point un procédé de fabrication permettant d'élaborer des substituts osseux biocompatibles tout en conservant la matrice de collagène de l'os animal et en évitant la céramisation des granules se produisant lors des traitements à haute température. La composition moléculaire des granules d'hydroxyapatite est ainsi conservée et non modifiée. Le but final de ce procédé breveté étant de conserver les propriétés biologiques remarquables de la matrice collagénique hétérologue avec une réponse appropriée de l'hôte receveur, en l'occurrence l'humain.

La matrice biologique des substituts osseux *OstéoBiol®* a été soumise à des tests de biocompatibilité par l'université de Turin ainsi que par des laboratoires accrédités au niveau international. Ces tests de biocompatibilité ont permis l'obtention d'un certificat de norme ISO 13485 attestant de la qualité des dispositifs médicaux *OstéoBiol®*, très souvent nécessaire à la mise sur le marché.

Concernant les tests de biocompatibilité des substituts osseux collagénés, les résultats ont permis d'affirmer que ceux-ci sont :

- Non cytotoxique (norme UNI EN ISO 10993)
- Non toxique (norme UNI EN ISO 10993-11 :1997)
- Ne provoquent aucun effet toxique local (norme UNI EN ISO 10993-10 : 2004)
- Non mutagène (norme ISO 10993-11 :1993)
- Non sensibilisant (norme UNI EN ISO 10993-10 :2002)

Le procédé de fabrication *TecnoSS* est ainsi capable de neutraliser la composante antigénique présente dans l'os prélevé chez l'animal permettant donc de garantir une biocompatibilité optimale. (81)

III.2.2. Le Gen-Os et ses dérivés

Le *Gen-Os* est un matériau de comblement osseux à structure granuleuse biphasés : chaque granule est composé d'une fraction minérale et d'une matrice collagénique porcine, la totalité des protéines restantes étant éliminée. La quantité de collagène encore présent dans le *Gen-Os* équivaut à environ 22%. Les granules, dont la taille varie entre 250 et 1000 μm , ont des caractéristiques très similaires à celles de l'os humain, que ce soit au niveau de la porosité ou encore au niveau de la matrice collagénique.

L'activation du collagène composant le *Gen-Os* passe par une phase d'hydratation au cours de laquelle les particules sont mélangées avec du sang du patient ou encore avec du sérum physiologique. Cette préparation permet d'obtenir une expansion du volume des granules du *Gen-Os* de 50% par hydratation du collagène augmentant ainsi le caractère adhésif du biomatériau.

La présence de collagène à l'intérieur de chaque granule procure au *Gen-Os* un caractère hydrophile et facilite en outre son mélange avec un gel de collagène, le *TSV-Gel*. Ce mélange permet d'augmenter les propriétés adhésives des granules du *Gen-Os* contribuant ainsi à la stabilisation du matériau au niveau du défaut osseux.

Cette technologie a permis le développement de deux nouveaux produits polyvalents et novateurs : *Putty* et *Gel 40*. Leur consistance plastique est pratique pour remplir les défauts osseux à trois parois ou encore dans le cas d'élévation du plancher sinusien.

Le laboratoire Tecnos est allé encore plus loin en proposant un matériau de comblement osseux de même composition que le *Gen-Os*, le *mp3*, mais dont les granules sont préhydratés avec du gel de collagène à 10%, associé à une taille des granules est légèrement plus importante (650-1000 μm). Bien que la formation osseuse soit équivalente avec le *Gen-Os* et avec le *mp3*, le conditionnement en seringue est très pratique et la présence du gel collagénique en font un allié majeur. La phase d'hydratation, nécessaire pour le *Gen-Os*, et les erreurs de manipulation pouvant en découler sont ainsi évitées avec ce conditionnement « prêt à l'emploi ».

L'association du gel de collagène aux granules biphasés donne au *mp3* une consistance modelable et compactable qui peut s'avérer très utile notamment dans les cas de comblement osseux alvéolaire en présence d'une communication bucco-sinusienne. Le comblement alvéolaire avec un substitut osseux dépourvu de collagène présenterait des risques de migration du biomatériau dans le sinus, ce qui est très fortement diminué avec le *mp3*.

L'addition du gel de collagène procure au substitut osseux une stabilité et une facilité de manipulation diminuant ainsi le temps et le risque de contamination. La proportion modérée de collagène au sein du *mp3* lui confère une excellente stabilité mécanique et est en adéquation avec les processus physiologiques nécessaires à la régénération osseuse.

A 4 mois post-comblement alvéolaire avec du *mp3*, le taux d'os nouveau formé est d'environ 84% avec un taux résiduel d'environ 11% du biomatériau et environ 10% de tissu conjonctif résiduel. A terme, la résorption du biomatériau *mp3* est complète et incorporée à l'os environnant. (82)

L'un des objectifs majeurs du développement de ces produits à base de collagène est de stabiliser le substitut osseux, chose primordiale dans les cas de défauts osseux ayant perdu une ou plusieurs parois alvéolaires.

Un débat d'actualité concerne l'opposition des substituts osseux comme le *mp3*, présentant un fort caractère adhésif, versus un mélange d'un substitut osseux collagéné avec les plaquettes riches en fibrine injectable issues du sang du patient.

Le caractère hydrophile du collagène favorise l'absorption de sang au sein du biomatériau pour une revascularisation du greffon et, à terme, favorise la conservation du volume osseux résiduel après cicatrisation. Les propriétés ostéoconductrices du *Gen-Os* sont excellentes et suffisantes à la formation d'un os robuste et de qualité en seulement 4 à 5 mois, en l'absence d'infection, que ce soit en comblement alvéolaire post-extractionnel ou encore dans le cas d'une élévation de plancher sinusien. (81,83–87)

L'inflammation tissulaire provoquée par le *Gen-Os* au contact de l'os alvéolaire est minime, c'est un corps étranger que l'on pourrait considérer comme peu agressif. (52,88)

Le *Gen-Os* constitue une copie quasi-exacte de l'os autogène, cependant, la similitude parfaite ne peut être obtenue actuellement en raison des traitements thermiques nécessaires au conditionnement des substituts osseux collagénés pour leur utilisation clinique. C'est au cours de ces traitements que l'on perd les propriétés ostéogéniques et partiellement ostéoinductrices du tissu prélevé. Bien que la partie organique soit légèrement altérée par ces processus, le *Gen-Os* est le substitut osseux collagénique qui présente le moins de variations en ce qui concerne sa porosité. (53)

Le comblement de l'alvéole dentaire post-extractionnelle avec du *Gen-Os* limite de manière très significative la résorption osseuse physiologique en comparaison avec une absence de comblement, en particulier en ce qui concerne la hauteur de crête résiduelle et dans le sens vestibulo-palatin. (89,90)

La comparaison clinique du *Gen-Os* avec de l'os autogène dans des cas d'élévation du plancher sinusien a montré un pourcentage d'os néo-synthétisé et une résorption du matériau de greffe équivalente. Les mêmes performances sont observées en associant le *Gen-Os* avec de l'os autogène. (88,91)

La régénération osseuse étant considérée comme complète lorsque le matériau de comblement osseux a été remplacé intégralement par de l'os nouveau, le *Gen-Os* se résorbe progressivement à une vitesse synchrone avec la formation osseuse ce qui permet de conserver la forme et le volume de la greffe. (86,92)

Ces résultats traduisent une réalité de plus en plus d'actualité : les substituts osseux collagéniques comme le *Gen-Os* constituent une alternative réelle à l'autogreffe avec l'avantage de ne pas nécessiter de second site opératoire.

III.2.3. Intégration du Gen-Os dans une alvéole post-extractionnelle

Le comblement de l'alvéole post-extractionnelle avec un substitut osseux a pour avantage de limiter la résorption osseuse physiologique qui suit l'extraction dentaire. L'objectif première va être de conserver la hauteur osseuse crestale initiale, intérêt majeur pour un éventuel traitement implantaire, en particulier au niveau des secteurs postérieurs maxillaire et mandibulaire.

Nous avons vu le processus de cicatrisation physiologique de l'os alvéolaire après une extraction dentaire sans comblement osseux. Nous allons cette fois analyser le déroulement de la cicatrisation osseuse après comblement de l'alvéole dentaire avec du *Gen-Os*.

L'incorporation du *Gen-Os* au tissu osseux alvéolaire ne peut se faire sans l'apport de nutriments et d'oxygène : un processus d'angiogenèse et ainsi de revascularisation du greffon est indispensable à son intégration. La vitesse à laquelle se développe le nouveau réseau vasculaire au sein du biomatériau ainsi que la qualité de celui-ci sont deux facteurs primordiaux à la réussite de la greffe.

Comme nous l'avons vu, lors de la phase suivant l'extraction, il y a un afflux plaquettaire au sein de l'alvéole permettant un dépôt de fibrine et la formation d'un caillot hémostatique permettant l'arrêt de l'hémorragie locale.

L'insertion d'un biomatériau par compaction au sein de l'alvéole remplie de sang est suivie par le même phénomène d'agrégation et de dégranulation plaquettaire. Le contenu des granules plaquettaires riche en facteurs de croissance comme PDGF-AA/AB/BB, TGF- β 1 et β 2 ou encore VEGF est alors libéré dans le plasma. (93)

La coagulation du sang noyant les granules du *Gen-Os* constitue un élément primordial dans la connexion entre l'os alvéolaire et l'implant : elle permet le dépôt de fibrine et de fibronectine à la surface du biomatériau, notamment grâce au mécanisme d'adsorption décrit précédemment. La fibronectine contribue à la stabilisation et la limitation du caillot sanguin. Très rapidement, l'ensemble du caillot est envahi par des fibroblastes grâce à l'action chimiotactique du PDGF. La mise en place progressive de l'angiogenèse permet d'apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à la prolifération et à l'activité fibroblastique. Ces cellules sont capables de synthétiser une matrice extracellulaire riche en fibres de collagène qui signe le début de l'apposition osseuse par synthèse d'une matrice ostéoïde.

Les facteurs de croissance libérés par les plaquettes vont agir sur les cellules de la moelle osseuse, notamment sur les progéniteurs mésenchymateux qui vont engager leur différenciation en ostéoblastes, ainsi que sur l'activité mitotique des ostéoblastes situés au niveau de l'endoste. La matrice organique riche en fibres de collagène constitue un maillage propice à l'adhésion et à la prolifération cellulaire. L'activité ostéoblastique renforcée se traduit par une importante division cellulaire et la synthèse d'une matrice ostéoïde jusqu'à ce qu'ils se trouvent eux-mêmes emmurés par le tissu osseux synthétisé pour devenir des ostéocytes.

Les alvéoles post-extractionnelles greffées avec du *Gen-Os* présentent une quantité d'os vital à 4 mois bien plus importante que des alvéoles non greffées. (94)

Les dimensions initiales de l'alvéole juste après extraction sont conservées jusqu'à 85% à 4 mois avec environ 25% de particules résiduelles de *Gen-Os*. (95)

Également, la quantité de tissu conjonctif fermant l'alvéole est moindre comparé à un site extractionnel sans greffe et les marqueurs de formation de la matrice collagénique de type I en plus grande quantité. (85)

III.3.Intérêt du collagène

Le collagène joue un rôle primordial dans le processus de régénération osseuse. Sa conservation au sein du matériau de comblement osseux présente de multiples effets positifs au cours de la cicatrisation :

➤ **L'activation et l'agrégation plaquettaire sont favorisées.**

En cas de lésion endothéliale, le collagène se retrouve exposé aux plaquettes circulantes.

Dans un premier temps, le facteur de Von Willebrand (VWF), sécrété par l'endothélium vasculaire, va permettre de ralentir la circulation plaquettaire pour permettre l'adhésion des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire. Par l'intermédiaire des récepteurs glycoprotéiques Ia/IIa (autrement appelé intégrine $\alpha_2\beta_1$) et du complexe GPVI-FcR γ , les plaquettes vont interagir et adhérer aux fibres de collagène exposées. Ce phénomène d'adhésion va ainsi permettre l'activation des plaquettes et, par la suite, l'agrégation plaquettaire. (96,97)

L'interaction des plaquettes avec le collagène ne peut se faire qu'en présence de ces deux récepteurs. (98,99)

Lorsque les plaquettes sont activées, celles-ci sécrètent des facteurs de croissance qui vont stimuler le processus de cicatrisation en activant des fibroblastes, principaux acteurs dans la synthèse d'une nouvelle matrice collagénique de type III et *in fine* principalement de type I. L'accumulation de fibres de collagène est complétée par la production de filaments d'actines par les myofibroblastes, anciennement fibroblastes, pour aider au rapprochement des berges. (100)

Les récepteurs glycoprotéiques Ia/IIa et le complexe GPVI-FcR γ sont deux récepteurs plaquettaires directs et interdépendants du collagène.

Il a été mis en évidence qu'un déficit en GP-VI, protéine transmembranaire exprimée à la surface plaquettaire, entraînait un défaut d'activation de l'intégrine $\alpha_2\beta_1$, et ainsi un défaut, voire une absence totale d'adhésion plaquettaire aux fibres de collagène. Sans adhésion au collagène, la réponse plaquettaire est modifiée et l'agrégation des plaquettes n'a pas lieu, il n'y a pas de formation du thrombus. (100)

➤ **Le collagène agit comme un puissant chimiotactique des cellules précurseurs des ostéoclastes. (101,102)**

Le chimiotactisme des monocytes de la circulation sanguine est induit par les fibres de collagène en dégradation au niveau des sites de remodelage osseux, comme dans l'alvéole post-extractionnelle. Il a été démontré que le collagène natif de type I sous sa forme tertiaire exerce un fort pouvoir chimiotactique sur les monocytes circulants. Il a également été prouvé que les chaînes α isolées et même les fragments peptidiques, issus de la dégradation du collagène par les collagénases, ont une activité chimiotactique concentration-dépendante sur les monocytes. (103,104)

Ainsi, les sites inflammatoires présentant un remodelage osseux intense avec une déminéralisation et une dégradation des fibres de collagène associé à du collagène exogène apporté par le matériau de comblement osseux favorise largement le chimiotactisme des monocytes circulants.

Les monocytes sont recrutés de la circulation sanguine jusqu'au tissu osseux par adhésion à l'endothélium vasculaire pour se différencier localement en ostéoclastes en présence de deux cytokines : le récepteur activateur du ligand NF-kB (RANKL) et le facteur de stimulation des colonies de macrophages M-CSF. (105,106)

Ces cytokines sont fortement exprimées par les cellules environnantes des sites de remodelage osseux, en particulier durant les phases de résorption. RANKL et M-CSF contribuent au chimiotactisme des monocytes circulants au sein du tissu osseux et sont indispensables à leur différenciation en ostéoclastes. (44,107)

Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées issues de la fusion de cellules précurseurs uninucléées de la circulation sanguine, les monocytes.

Ce chimiotactisme du collagène envers les monocytes est suivi d'une interaction monocyte/collagène par l'intermédiaire du récepteur associé à l'ostéoclaste (OSCAR) où le collagène, de type I, II ou III joue le rôle de ligand. Le récepteur OSCAR est porté par les cellules précurseurs des ostéoclastes uninucléées.

Comme décrit précédemment, le site inflammatoire que représente l'alvéole post-extractionnelle implique un remodelage de l'os alvéolaire avec un turn-over collagénique. Les fibres de collagène sont découvertes par déminéralisation et leur exposition autorise l'interaction avec les monocytes rapatriés par l'intermédiaire d'OSCAR.

Il a été démontré récemment que le récepteur OSCAR joue un rôle primordial dans la différenciation et la fonction ostéoclastique. (108,109)

- **Le chimiotactisme du collagène sur les monocytes circulants au niveau du tissu greffé est requis pour une régénération tissulaire réussie, ils stimulent à la fois l'activité ostéoclastique, ostéoblastique et l'angiogénèse.**

Les monocytes, une fois présent dans le tissu osseux, peuvent se différencier en macrophages sous l'action du M-CSF, ou bien, en pré-ostéoclastes sous l'action concomitante du M-CSF et de RANKL. RANKL étant un ligand synthétisé par les ostéoblastes environnants du tissu osseux. Lorsque la liaison entre le récepteur RANK des pré-ostéoclastes et le ligand RANKL des ostéoblastes a lieu, les précurseurs ostéoclastiques se multiplient et fusionnent pour donner naissance à un ostéoclaste mononucléé mature. (110)

La néoformation osseuse ostéoblastique, la résorption osseuse ostéoclastique ainsi que l'angiogénèse sont trois processus physiologiques étroitement liés.

Pendant longtemps, la fonction des ostéoclastes était limitée à celle de résorption du tissu osseux. Les récentes recherches et découvertes ont permis de mettre en évidence le rôle supplémentaire des ostéoclastes non seulement dans la néoformation osseuse mais aussi dans le processus d'angiogénèse par l'intermédiaire de molécules de signalisation cellulaire appelées clastokines. (44,111)

Les clastokines sont des cytokines sécrétées par les ostéoclastes qui ont été identifiées au nombre de trois : CTHCR1, S1P et C3a. Nous ne détaillerons pas l'ensemble de leurs fonctions excepté pour CTHCR1, découverte en 2006 (112), qui joue un rôle se révélant très intéressant dans la formation osseuse basé sur des preuves solides. Actuellement, il a été démontré que CTHCR1 est bien sécrété par les ostéoclastes, en particulier dans les sites de remodelage osseux, et qu'il exerce une régulation positive sur la formation osseuse ostéoblastique. (113)

Un déficit de CTHCR1 entraîne une diminution du nombre d'ostéoblastes ainsi qu'une diminution de la formation osseuse *in vivo*. (44,113–115)

Concernant le processus d'angiogénèse, il a très récemment été démontré que CTHCR1 exerce également une régulation positive en agissant comme un puissant activateur endothélial par recrutement des cellules de la moelle osseuse. L'expression de CTHCR1 est fortement augmentée au niveau des artères lésées. (116,117)

Des études ont été réalisées *in vitro* pour démontrer l'impact de la différenciation et de l'activité ostéoclastique sur l'angiogénèse. L'activité pro-angiogénique est inhibée en présence d'ostéoprotégérine, protéine responsable d'une inhibition de l'activité ostéoclastique par liaison avec RANKL, et ce, de manière dose-dépendante. Inversement, une stimulation de l'activité ostéoclastique en présence de RANKL ou de parathormone et absence d'OPG, entraîne une stimulation des cellules endothéliales et ainsi de l'angiogénèse. (118,119)

Ces résultats s'expliquent par la sécrétion d'une métalloprotéinase MMP-9 par les ostéoclastes en activité. Il a été reconnu que la MMP-9 a une action indispensable sur la migration des cellules précurseurs des ostéoclastes associée à une activité pro-angiogénique. Les ostéoclastes actifs au niveau des sites de remodelage osseux libèrent des MMP-9 permettant le rapatriement de nombreux précurseurs ostéoclastiques et *in fine* d'ostéoclastes. Le nombre continuellement croissant d'ostéoclastes au niveau du site de remodelage permet une sécrétion plus importante de MMP-9. Ces métalloprotéinases, par action sur la matrice extracellulaire, permettent la libération de facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF. (120)

- **Le collagène constitue un support adéquat pour l'adhésion des cellules souches mésenchymateuses (CSM) progénitrices et potentialise leur prolifération et leur différenciation.**

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) peuvent se différencier en plusieurs types cellulaires notamment en ostéoblastes, cellules responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire osseuse. Il a été démontré que les fibres de collagène induisent une modification du comportement des CSM, que ce soit au niveau de leur migration, de leur prolifération, de leur survie ou encore de leur différenciation. La prolifération cellulaire des CSM au contact de la matrice collagénique est deux fois plus rapide qu'au contact d'une autre matrice avec un taux de survie cellulaire augmenté. De plus, les études ont mis en évidence le potentiel ostéogénique de la matrice de collagène qui favorise largement la différenciation des CSM en ostéoblastes. (121–124)

L'association du collagène de type I avec une phase minérale composée de granules d'hydroxyapatite (HA) similaire à la phase minérale osseuse améliore significativement le taux de prolifération des ostéoblastes. (125)

Pour comparaison avec l'utilisation de l'hydroxyapatite seule, le collagène-HA démontre un potentiel de régénération augmenté avec une amélioration de la cicatrisation au stade précoce post-extractionnelle, une densité initiale osseuse augmentée, et une réaction inflammatoire minimale. (126)

De plus, leur association permet une amélioration significative des propriétés mécaniques du biomatériau par rapport à celle des composants pris individuellement. (127,128)

Ces différentes preuves scientifiques démontrent bien l'impact de la conservation du collagène, source de propriétés biologiques remarquables, au sein des substituts osseux xénogéniques.

III.4. Comparaison d'un substitut osseux collagéné avec un substitut osseux non collagéné

Les leaders du marché des substituts osseux sont en développement perpétuel pour mettre au point des biomatériaux toujours plus performant avec pour objectif majeur d'atteindre la qualité d'une greffe autogène.

Par la notion de performance, il est indispensable de garder à l'esprit que l'on ne peut accélérer la cicatrisation physiologique de l'organisme humain. Le but étant de proposer à notre organisme un environnement et des conditions optimales à une régénération osseuse.

Ce progrès a été notamment marqué par la conservation du collagène au sein d'un substitut osseux. La réussite de sa conversation confère aux substituts osseux des propriétés biologiques remarquables, précédemment décrites, pour la régénération osseuse.

Une étude a comparé *in vitro* le *Gen-Os Osteobiol*[®] d'origine porcine avec le *Bio-Oss Geistlich*[®] inorganique d'origine bovine également. (129)

Plus précisément, c'est le *Gen-Os* à base de collagène qui est comparé à du *Bio-Oss* sans collagène. La mise au point d'un procédé de fabrication unique par le laboratoire *Tecnoss (Osteobiol)* a permis de conserver la fraction collagénique intègre et sans détérioration par les traitements par la chaleur.



Figure 7 : *Bio-Oss sans collagène / Gen-Os présence de collagène*

La présence de collagène au sein du *Gen-Os*, en comparaison avec le *Bio-Oss* sans collagène, a montré plusieurs avantages :

- Une augmentation significative de la sécrétion du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par les cellules du ligament parodontal. Elle est trois fois plus importante à 3 jours que la sécrétion basale de VEGF (800pg/mL) en présence de collagène avec le *Gen-Os* (2700 pg/mL) contre deux fois plus avec le *Bio-Oss* (1600 pg/mL).
- Une augmentation significative de la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation de la sécrétion de VEGF par les cellules du ligament parodontal s'accompagne d'une augmentation significative des cellules de l'endothélium vasculaire.
- Une stimulation de l'angiogenèse : la formation de structures type-capillaires augmente. Les cellules endothéliales en prolifération vont développer un nouveau réseau vasculaire au niveau du greffon à partir du réseau vasculaire préexistant de l'os vital adjacent.

Le collagène au sein des biomatériaux est une évolution majeure, le support que procure sa trame favorise largement l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire.

La néo-vascularisation du substitut osseux mis en place au niveau du site à greffer est la clé de la réussite d'une greffe. Il est donc nécessaire, et compréhensible, que, la stimulation du processus d'angiogenèse soit l'une des propriétés intrinsèques requises pour un matériau de comblement osseux.

L'angiogenèse est favorisée par stimulation des cellules du ligament parodontal par des substituts osseux comme le *Bio-Oss* inorganique (sans collagène) et le *Gen-Os* avec matrice collagénique. En présence de ces matériaux de comblement osseux, les cellules du ligament parodontal vont augmenter leur sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).

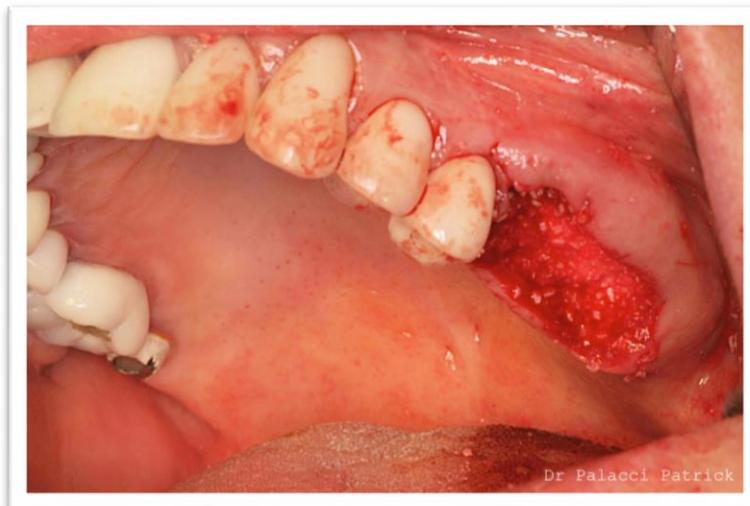
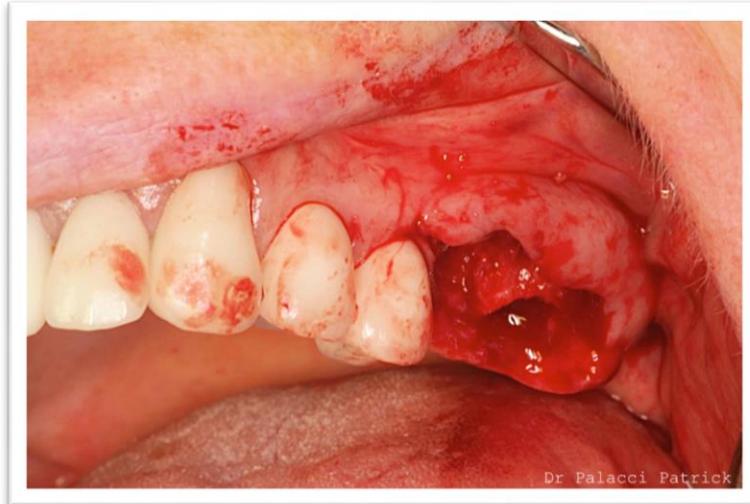
Il est reconnu à ce jour que le succès clinique d'une greffe osseuse passe par une vascularisation rapide et suffisante du greffon permettant ainsi son intégration au sein de l'organisme. Sans formation d'un réseau vasculaire au sein du substitut, l'apport en oxygène et en nutriments sera nul et la circulation cellulaire nécessaire à la formation de tissu osseux sera entravée.

En comparaison avec le Gen-Os, le Bio-Oss inorganique présente une incorporation de carbonates au sein de l'hydroxyapatite plus élevée. Il a été démontré que la présence, et notamment le pourcentage de carbonates au sein de l'os minéralisé module le comportement des cellules environnantes. La présence d'un taux de carbonates plus élevé au sein de l'hydroxyapatite a un impact négatif sur la sécrétion du facteur VEGF qui est diminuée. (130)

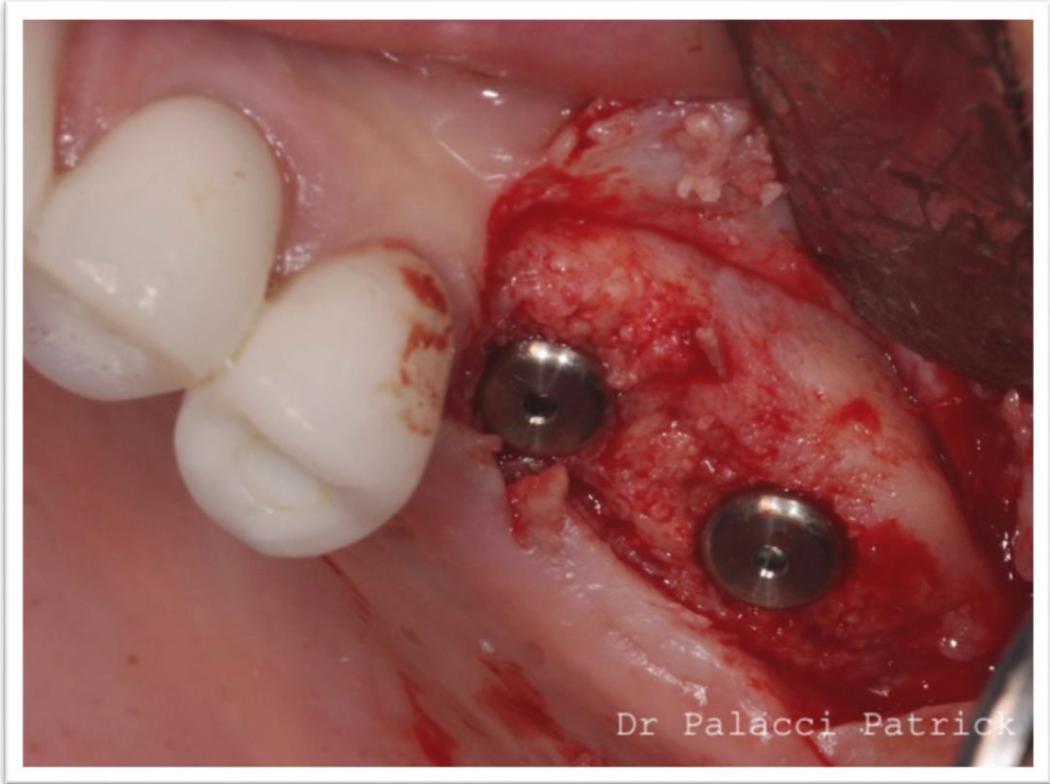
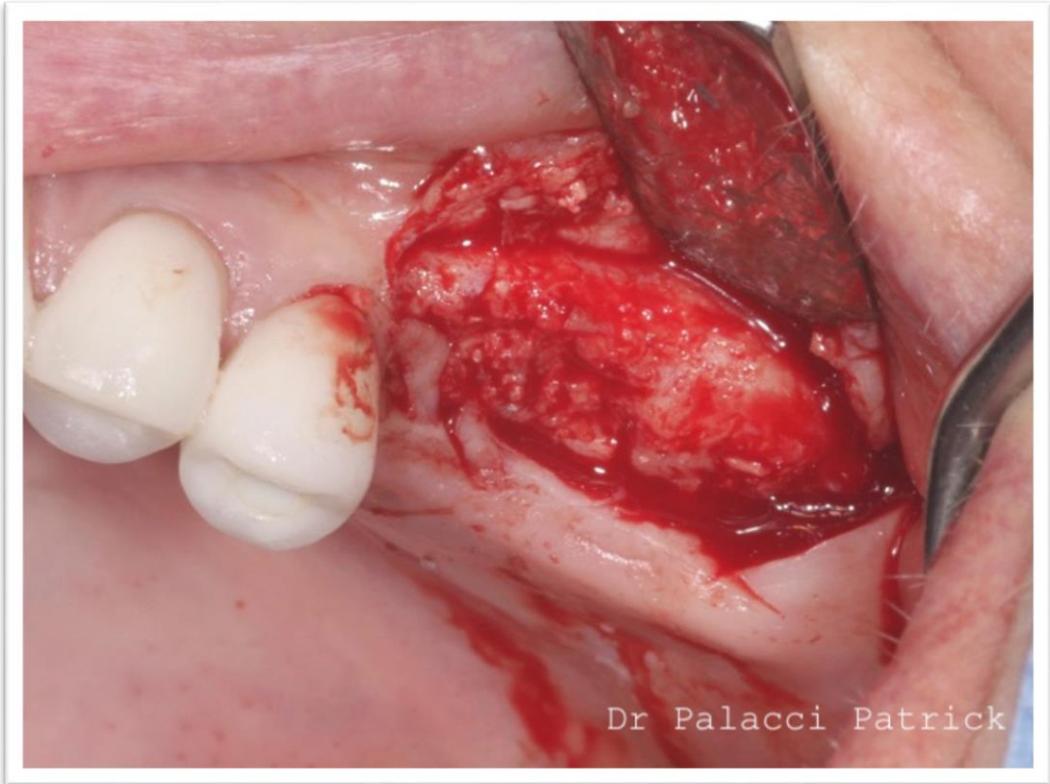
De plus, il a été mis en évidence dans cette étude un possible effet toxique du *Bio-Oss* par décroissance de la prolifération endothéliale à partir du 5^{ème} jour.

III.5.Cas cliniques

Cas clinique n°1 : Extraction 26 – 27 et comblement des alvéoles avec du mp3



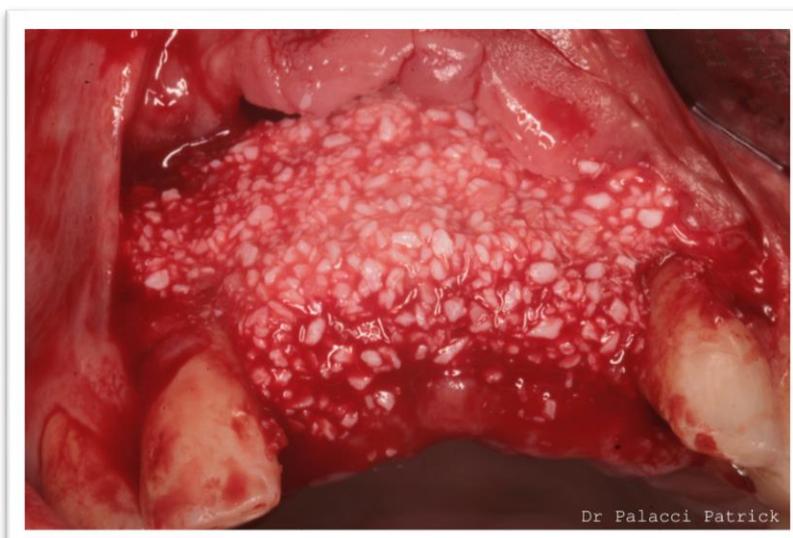
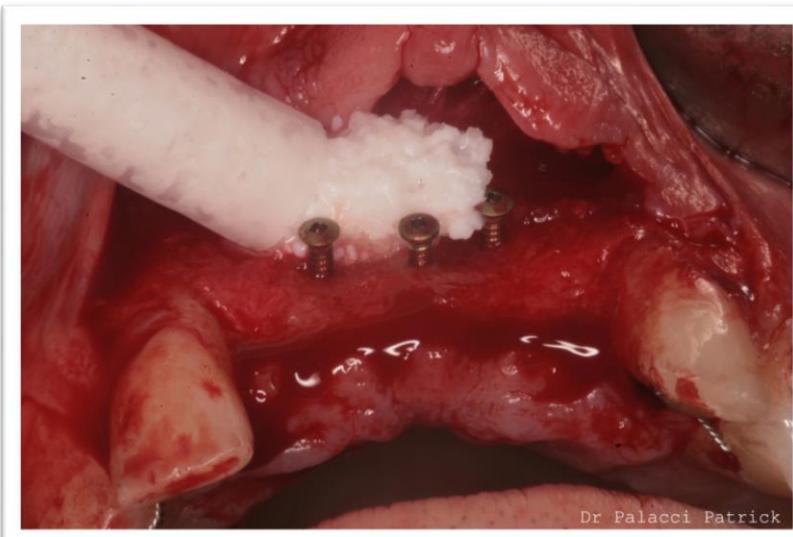
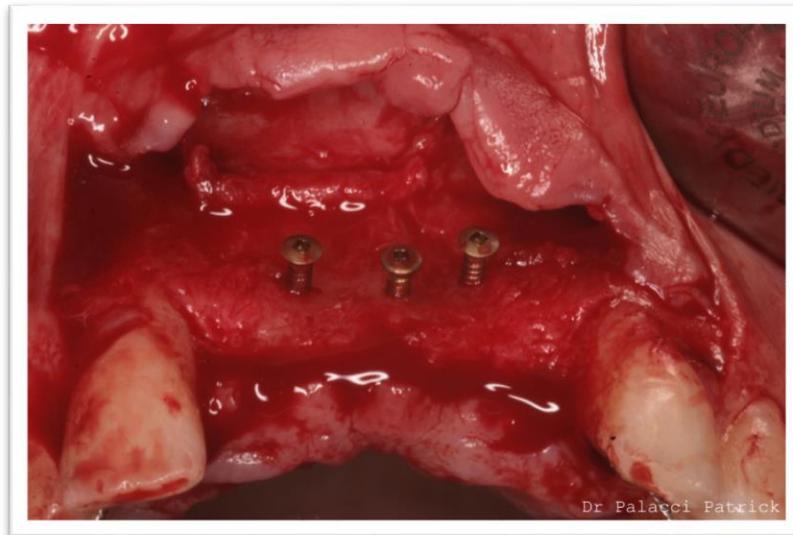
Cicatrisation à 4 mois post-opératoire avec pose d'implants en position de 26 et 27 :



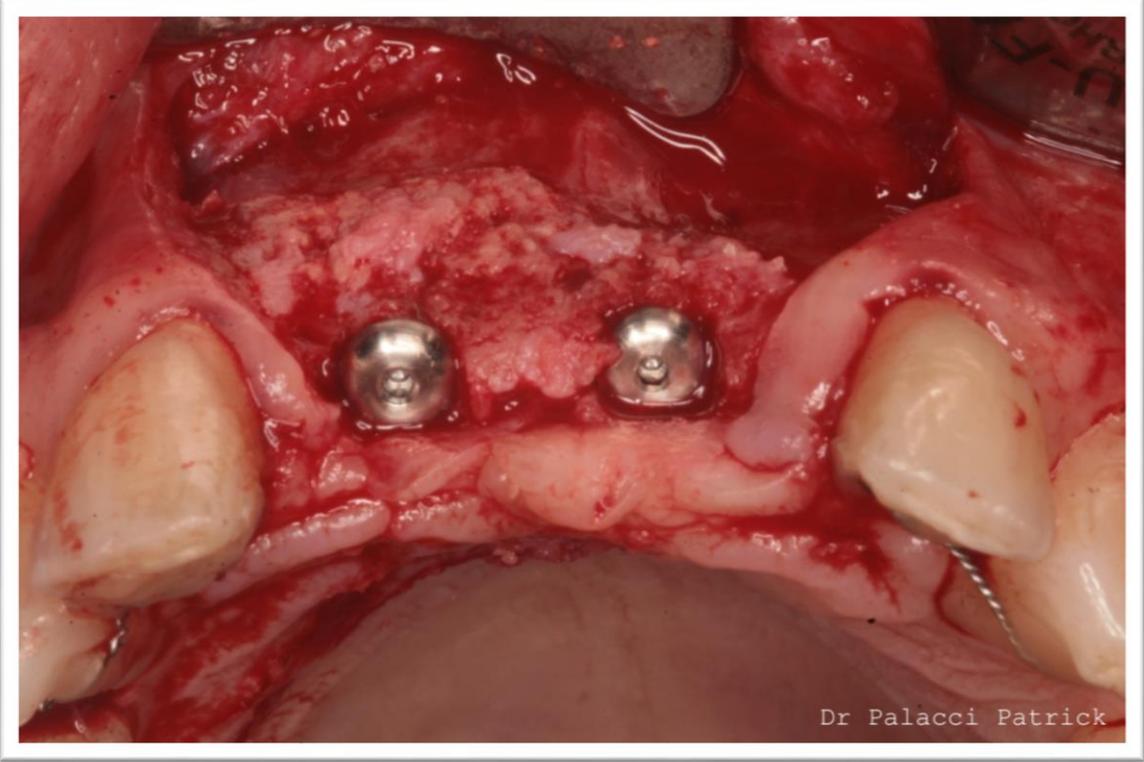
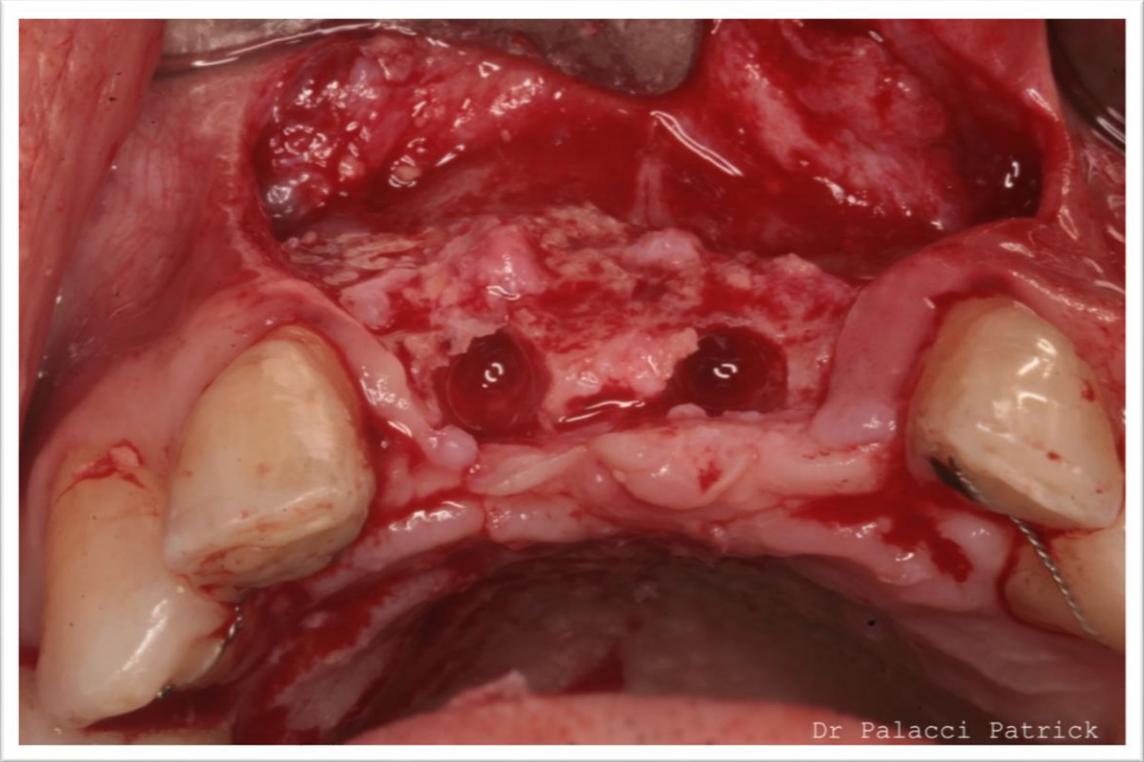
Réalisation des prothèses implantaire transvissées 26 et 27 en technique pick-up :



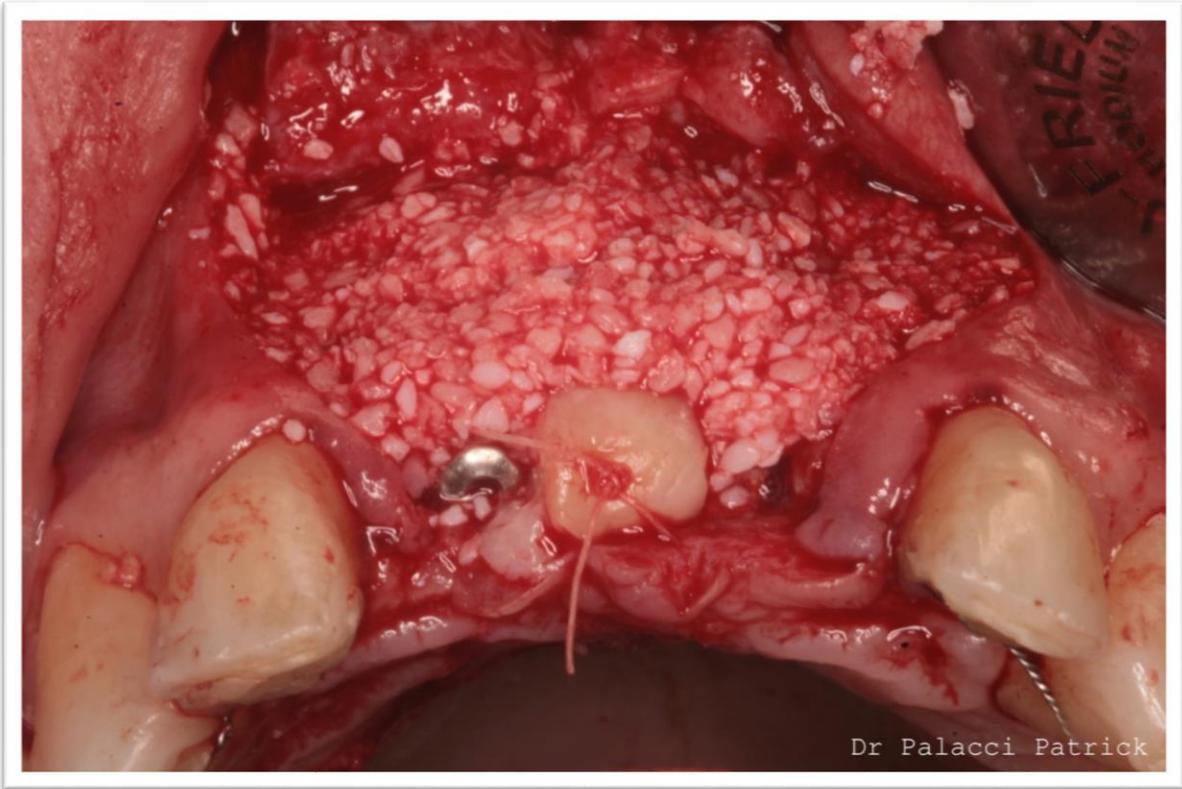
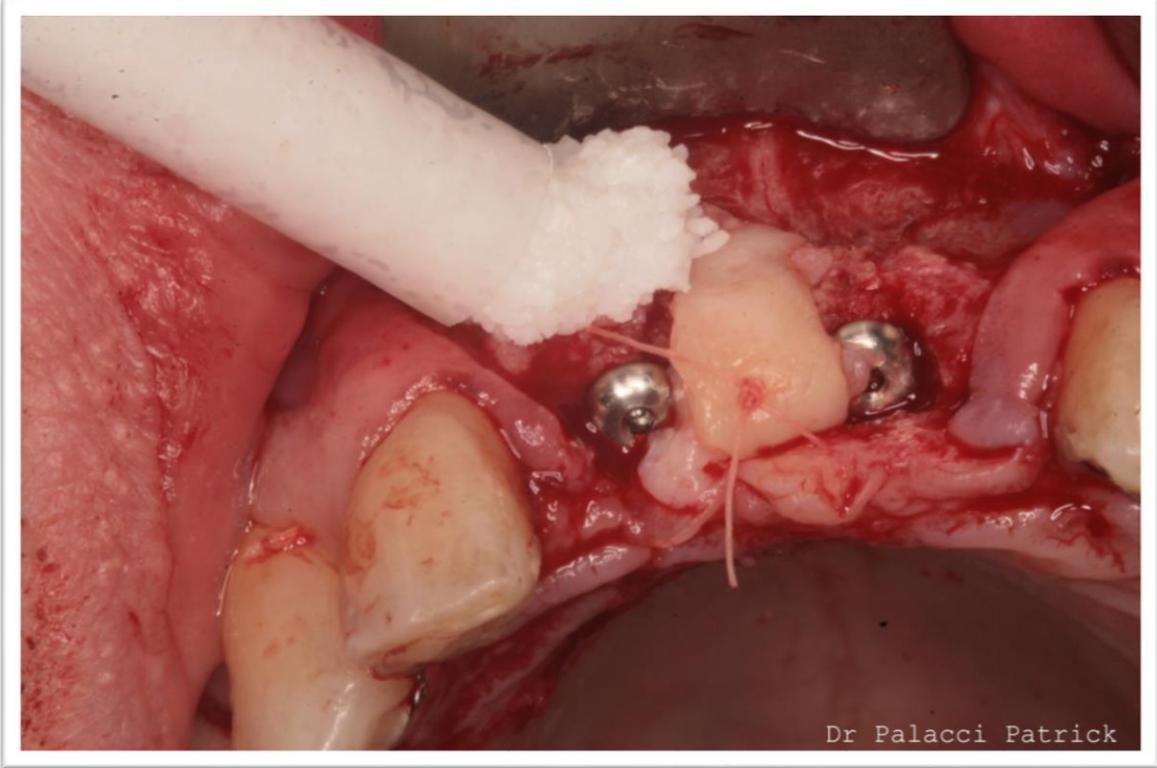
Cas clinique n°2 : Mise en place de vis de soutien pour la mise en place du mp3 en vue d'une régénération osseuse vestibulaire pour épaissir la crête osseuse résiduelle très fine.



Réouverture du site opératoire 4 mois post-opératoire. On observe la présence d'un tissu osseux néoformé et vascularisé avec un épaissement de la crête résiduelle facilitant la mise en place de deux implants.



En complément de la pose des implants, une seconde greffe osseuse est réalisée à l'aide du mp3 associée à une greffe de conjonctif enfoui. L'objectif est de retrouver un volume conséquent des tissus mous et durs pour assurer l'esthétique de la future prothèse.





IV. Conclusion

Les matériaux de comblement osseux ont connu et connaissent une avancée considérable et occupent désormais une place omniprésente dans les cabinets dentaires réalisant des chirurgies de reconstruction osseuse et implantaire.

Considéré comme le gold-standard par la majorité des chirurgiens-dentistes, l'autogreffe est vue comme une technique de prédilection sans alternative équivalente car seule détentrice du pouvoir ostéogénique. Bien qu'il ne soit pas possible de nier la qualité des résultats obtenus par cette technique, les substituts osseux xénogéniques à base de collagène ont prouvé leur efficacité en procurant des résultats cliniques quasi-similaires.

La xéno greffe apporte un confort non négligeable au chirurgien dans sa pratique quotidienne. La disponibilité du biomatériau, son conditionnement et sa facilité d'utilisation constituent des atouts majeurs de cette technique. À l'allure où progressent les avancées scientifiques dans le développement des biomatériaux de régénération osseuse, l'autogreffe pourrait n'être utilisée plus que dans certains cas très particuliers. La préservation du collagène au sein des matériaux de comblement osseux et son intégration dans l'organisme receveur en l'absence d'une réaction immunitaire de rejet est une avancée majeure qui marque ce tournant. Les propriétés biologiques de la matrice collagénique complètent harmonieusement celles de la phase minérale qui auparavant était utilisée seule. Les résultats cliniques obtenus en comparaison, que ce soit par la qualité de l'os néoformé, par la vitesse de néoformation osseuse et le remplacement du matériau de comblement osseux ou encore par la stabilité du greffon grâce au collagène, se sont considérablement améliorés et ont propulsé la xéno greffe sur le devant de la scène.

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de représentation du collagène :	2
(a) Répétition de la séquence peptidique selon le schéma Gly-X-Y à chaque tour de l'hélice (Y étant de l'hydroxyproline ici)	
(b) Représentation atomique de l'hélice de collagène	
(c) Les trois chaînes α enroulées les unes autour des autres avec un sens de rotation de l'hélice à droite. La molécule résultante de l'association des trois chaînes est appelée tropocollagène.	
(d) Reproduction d'une extrémité de la super-hélice de collagène à trois brins selon une représentation balles et bâtons avec les résidus glycine au centre colorés en rouge. (7)	
Figure 2 : Association de fibrilles de collagène de type I et de type III avec l'aspect strié caractéristique en microscopie électronique (11)	4
Figure 3 : Représentation de l'agencement et des liaisons entre les molécules de collagène. (11)	5
Figure 4 : Schéma montrant l'évolution de la molécule de collagène de l'état de chaîne unitaire jusqu'à la formation d'une fibre de collagène de diamètre important.	9
Figure 5 : Schéma représentant la croissance des cristaux d'apatite initialement déposés au sein des zones de gaps. (38)	12
Figure 6 : Ostéoblaste adhérent sur une matrice synthétique (80)	28
Figure 7 : Bio-Oss sans collagène Gen-Os présence de collagène.....	38
Figure 8 : Cas clinique n°1 : Extraction 26 – 27 et comblement des alvéoles avec du mp3.....	41
Figure 9 : Cicatrisation à 4 mois post-opératoire avec pose d'implants en position de 26 et 27	42
Figure 10 : Réalisation des prothèses implantaire transvissées 26 et 27 en technique pick-up.....	43
Figure 11 : Cas clinique n°2 : Mise en place de vis de soutien pour la mise en place du mp3 en vue d'une régénération osseuse vestibulaire pour épaissir la crête osseuse résiduelle très fine.	44
Figure 12 : Réouverture du site opératoire 4 mois post-opératoire. On observe la présence d'un tissu osseux néoformé et vascularisé avec un épaississement de la crête résiduelle facilitant la mise en place de deux implants.	45
Figure 13 : En complément de la pose des implants, une seconde greffe osseuse est réalisée à l'aide du mp3 associée à une greffe de conjonctif enfoui. L'objectif est de retrouver un volume conséquent des tissus mous et durs pour assurer l'esthétique de la future prothèse.	46

Références bibliographiques

1. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Collagen: The Fibrous Proteins of the Matrix. 2000 [cité 21 oct 2017]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21582/>
2. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929-58.
3. Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem.* 2012;52:113-33.
4. Omelyanenko NP, Slutsky LI, Mironov SP. *Connective Tissue: Histophysiology, Biochemistry, Molecular Biology.* CRC Press; 2016. 630 p.
5. Bella J, Eaton M, Brodsky B, Berman HM. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution. *Science.* 7 oct 1994;266(5182):75-81.
6. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. janv 2011 [cité 22 oct 2017];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003457/>
7. Chapter 7 : The Three-Dimensional Structure of Proteins [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.bioinfo.org.cn/book/biochemistry/chapt07/sim1.htm>
8. Persikov AV, Ramshaw JAM, Kirkpatrick A, Brodsky B. Electrostatic interactions involving lysine make major contributions to collagen triple-helix stability. *Biochemistry (Mosc).* 8 févr 2005;44(5):1414-22.
9. Canty-Laird EG, Lu Y, Kadler KE. Stepwise proteolytic activation of type I procollagen to collagen within the secretory pathway of tendon fibroblasts in situ. *Biochem J.* 15 janv 2012;441(Pt 2):707-17.
10. Herchenhan A, Uhlenbrock F, Eliasson P, Weis M, Eyre D, Kadler KE, et al. Lysyl Oxidase Activity Is Required for Ordered Collagen Fibrillogenesis by Tendon Cells. *J Biol Chem.* 26 juin 2015;290(26):16440-50.
11. Les tissus conjonctifs non spécialisés [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/tconj1.htm>
12. Miller A. Collagen: the organic matrix of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 13 févr 1984;304(1121):455-77.
13. Ushiki T. Collagen Fibers, Reticular Fibers and Elastic Fibers. A Comprehensive Understanding from a Morphological Viewpoint. *Arch Histol Cytol.* 2002;65(2):109-26.
14. Coujard R, Poirier J. *Précis d'histologie humaine.* Presses Université Laval; 1980. 780 p.

15. Colgrave ML, Allingham PG, Jones A. Hydroxyproline quantification for the estimation of collagen in tissue using multiple reaction monitoring mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 28 nov 2008;1212(1-2):150-3.
16. Lullo GAD, Sweeney SM, Körkkö J, Ala-Kokko L, Antonio JDS. Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen. *J Biol Chem*. 2 août 2002;277(6):4223-31.
17. Clement M, Ducornet A, Smets P, Mania A, Aumaître O, Andre M. Purpura, arthralgies et hémorragie intra-alvéolaire : penser au scorbut ! *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(Supplement 1):A194-5.
18. Studies on the glycosylation of hydroxylysine residues during collagen biosynthesis and the subcellular localization of collagen galactosyltransferase and collagen glucosyltransferase in tendon and cartilage cells [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1172471/>
19. Terajima M, Perdivara I, Sricholpech M, Deguchi Y, Pleshko N, Tomer KB, et al. Glycosylation and Cross-linking in Bone Type I Collagen. *J Biol Chem*. 15 août 2014;289(33):22636-47.
20. Schegg B, Hülsmeier AJ, Rutschmann C, Maag C, Hennet T. Core glycosylation of collagen is initiated by two beta(1-O)galactosyltransferases. *Mol Cell Biol*. févr 2009;29(4):943-52.
21. Sricholpech M, Perdivara I, Nagaoka H, Yokoyama M, Tomer KB, Yamauchi M. Lysyl Hydroxylase 3 Glucosylates Galactosylhydroxylysine Residues in Type I Collagen in Osteoblast Culture. *J Biol Chem*. 18 mars 2011;286(11):8846-56.
22. Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem*. 2012;52:113-33.
23. Oikarinen A, Anttinen H, Kivirikko KI. Further studies on the effect of the collagen triple-helix formation on the hydroxylation of lysine and the glycosylations of hydroxylysine in chick-embryo tendon and cartilage cells. *Biochem J*. 15 sept 1977;166(3):357-62.
24. Myllylä R, Risteli L, Kivirikko KI. Glucosylation of galactosylhydroxylysyl residues in collagen in vitro by collagen glucosyltransferase. Inhibition by triple-helical conformation of the substrate. *Eur J Biochem*. 15 oct 1975;58(2):517-21.
25. Segrest JP, Cunningham LW. Variations in human urinary O-hydroxylysyl glycoside levels and their relationship to collagen metabolism. *J Clin Invest*. août 1970;49(8):1497-509.
26. Jürgensen HJ, Madsen DH, Ingvarsen S, Melander MC, Gårdsvoll H, Patthy L, et al. A Novel Functional Role of Collagen Glycosylation. *J Biol Chem*. 16 sept 2011;286(37):32736-48.
27. Stawikowski MJ, Aukszi B, Stawikowska R, Cudic M, Fields GB. Glycosylation Modulates Melanoma Cell $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha 3\beta 1$ Integrin Interactions with Type IV Collagen. *J Biol Chem*. 8 janv 2014;289(31):21591-604.

28. Bruckner P, Eikenberry EF, Prockop DJ. Formation of the Triple Helix of Type I Procollagen in cellulo. *Eur J Biochem.* 1 sept 1981;118(3):607-13.
29. bio_72_25_26.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: https://www.roche-diagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/publications/bio_72_25_26.pdf
30. Kučukalić-Selimović E, Valjevac A, Hadžović-Džuvo A. The utility of procollagen type 1 N-terminal propeptide for the bone status assessment in postmenopausal women. *Bosn J Basic Med Sci.* nov 2013;13(4):259-65.
31. Cardinale M, Newton R, Nosaka K. *Strength and Conditioning: Biological Principles and Practical Applications.* John Wiley & Sons; 2011. 815 p.
32. Kar K, Amin P, Bryan MA, Persikov AV, Mohs A, Wang Y-H, et al. Self-association of Collagen Triple Helic Peptides into Higher Order Structures. *J Biol Chem.* 11 mars 2006;281(44):33283-90.
33. Microfibrillar structure of type I collagen in situ [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/103/24/9001.full>
34. Tanzer ML. Cross-linking of collagen. *Science.* 11 mai 1973;180(4086):561-6.
35. Avery NC, Sims TJ, Bailey AJ. Quantitative Determination of Collagen Cross-links. In: *Extracellular Matrix Protocols* [Internet]. Humana Press; 2009 [cité 29 oct 2017]. p. 103-21. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-59745-413-1_6
36. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1 févr 2010;21(2):195-214.
37. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int.* 1 mars 2006;17(3):319-36.
38. Glimcher M. Molecular biology of mineralized tissues with particular reference to bone. *Reviews of Modern Physics.* 1959.
39. collagen_scaffold_for_biom mineralization(J_Mat_Chem).pdf [Internet]. [cité 3 déc 2017]. Disponible sur: http://www.rci.rutgers.edu/~motrlab/Publications/collagen_scaffold_for_biom mineralization%28J_Mat_Chem%29.pdf
40. Landis WJ, Jacquet R. Association of calcium and phosphate ions with collagen in the mineralization of vertebrate tissues. *Calcif Tissue Int.* oct 2013;93(4):329-37.
41. Landis WJ, Silver FH. Mineral Deposition in the Extracellular Matrices of Vertebrate Tissues: Identification of Possible Apatite Nucleation Sites on Type I Collagen. *Cells Tissues Organs.* déc 2008;189(1-4):20-4.
42. McEwen BF, Song MJ, Landis WJ. Quantitative determination of the mineral distribution in different collagen zones of calcifying tendon using high voltage electron microscopic tomography. *J Comput-Assist Microsc.* 1991;3(4):201-10.

43. Landis WJ, Song MJ, Leith A, McEwen L, McEwen BF. Mineral and organic matrix interaction in normally calcifying tendon visualized in three dimensions by high-voltage electron microscopic tomography and graphic image reconstruction. *J Struct Biol.* févr 1993;110(1):39-54.
44. Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters'. *Trends Mol Med.* août 2014;20(8):449-59.
45. US Markets for Dental Implants: Executive Summary. *Implant Dent.* juin 2003;12(2):108.
46. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* juin 2001;71(6):354-61.
47. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury.* nov 2005;36 Suppl 3:S20-27.
48. Bostrom MPG, Seigerman DA. The Clinical Use of Allografts, Demineralized Bone Matrices, Synthetic Bone Graft Substitutes and Osteoinductive Growth Factors: A Survey Study. *HSS J.* sept 2005;1(1):9-18.
49. Eagan MJ, McAllister DR. Biology of allograft incorporation. *Clin Sports Med.* avr 2009;28(2):203-214, vii.
50. Gotfried Y, Yaremchuk MJ, Randolph MA, Weiland AJ. Histological characteristics of acute rejection in vascularized allografts of bone. *J Bone Joint Surg Am.* mars 1987;69(3):410-25.
51. Betz RR. Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. *Orthopedics.* mai 2002;25(5 Suppl):s561-570.
52. Figueiredo A, Coimbra P, Cabrita A, Guerra F, Figueiredo M. Comparison of a xenogeneic and an alloplastic material used in dental implants in terms of physico-chemical characteristics and in vivo inflammatory response. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 1 août 2013;33(6):3506-13.
53. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* févr 2010;92(2):409-19.
54. Bioceramics: From Concept to Clinic - Hench - 1991 - *Journal of the American Ceramic Society - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 17 nov 2017]. Disponible sur: <http://online.library.wiley.com/doi/10.1111/j.1151-2916.1991.tb07132.x/abstract>
55. Hannink G, Arts JJC. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury.* sept 2011;42 Suppl 2:S22-25.
56. Rose FR, Cyster LA, Grant DM, Scotchford CA, Howdle SM, Shakesheff KM. In vitro assessment of cell penetration into porous hydroxyapatite scaffolds with a central aligned channel. *Biomaterials.* nov 2004;25(24):5507-14.

57. Petrochenko P, Narayan RJ. Novel approaches to bone grafting: porosity, bone morphogenetic proteins, stem cells, and the periosteum. *J Long Term Eff Med Implants*. 2010;20(4):303-15.
58. Yunoki S, Sugiura H, Ikoma T, Kondo E, Yasuda K, Tanaka J. Effects of increased collagen-matrix density on the mechanical properties and in vivo absorbability of hydroxyapatite-collagen composites as artificial bone materials. *Biomed Mater Bristol Engl*. févr 2011;6(1):015012.
59. Ahn G, Park JH, Kang T, Lee JW, Kang H-W, Cho D-W. Effect of pore architecture on oxygen diffusion in 3D scaffolds for tissue engineering. *J Biomech Eng*. oct 2010;132(10):104506.
60. Karande TS, Ong JL, Agrawal CM. Diffusion in musculoskeletal tissue engineering scaffolds: design issues related to porosity, permeability, architecture, and nutrient mixing. *Ann Biomed Eng*. déc 2004;32(12):1728-43.
61. Healy K, Hutmacher DW, Grainger DW, Kirkpatrick CJ. *Comprehensive Biomaterials II*. Elsevier; 2017. 4864 p.
62. Ong JL, Guda T. *Translating Biomaterials for Bone Graft: Bench-top to Clinical Applications*. CRC Press; 2017. 278 p.
63. Wang K, Zhou C, Hong Y, Zhang X. A review of protein adsorption on bioceramics. *Interface Focus*. 6 juin 2012;2(3):259-77.
64. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg*. 17 mars 2014;9:18.
65. Lei P, Sun R, Wang L, Zhou J, Wan L, Zhou T, et al. A New Method for Xenogeneic Bone Graft Deproteinization: Comparative Study of Radius Defects in a Rabbit Model. *PLoS ONE* [Internet]. 31 déc 2015 [cité 17 nov 2017];10(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699924/>
66. Scarano A, Lorusso F, Ravera L, Mortellaro C, Piattelli A. Bone Regeneration in Iliac Crestal Defects: An Experimental Study on Sheep. *BioMed Res Int* [Internet]. 2016 [cité 23 nov 2017];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931071/>
67. Jain AP, Pundir S, Sharma A. Bone morphogenetic proteins: The anomalous molecules. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(5):583-6.
68. Lyons FG, Gleeson JP, Partap S, Coghlan K, O'Brien FJ. Novel microhydroxyapatite particles in a collagen scaffold: a bioactive bone void filler? *Clin Orthop*. avr 2014;472(4):1318-28.
69. Cushnie EK, Ulery BD, Nelson SJ, Deng M, Sethuraman S, Doty SB, et al. Simple Signaling Molecules for Inductive Bone Regenerative Engineering. *PLoS ONE* [Internet]. 14 juill 2014 [cité 17 nov 2017];9(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096515/>

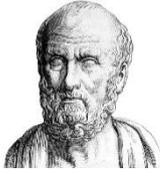
70. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am.* déc 2002;84-A(12):2123-34.
71. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, Burssens P, De Biase P, Capanna R, et al. Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury.* sept 2008;39 Suppl 2:S83-90.
72. Duquesnoy RJ. Reflections on HLA Epitope-Based Matching for Transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 28 nov 2016 [cité 18 nov 2017];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124729/>
73. Platelet adhesion to collagen. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193111>
74. Lecut C, Jandrot-Perrus M. La glycoprotéine VI, récepteur plaquettaire du collagène. *Hématologie.* 1 janv 2005;11(1):29-39.
75. Topi-Orfanoudakis F, Satta N, Fressinaud E, Meyer D, Freyssinet J-M. Le syndrome de Scott : un témoin de l'importance des phospholipides dans les réactions de la coagulation et une référence pour une nouvelle approche pharmacologique du risque thrombotique. *Hématologie.* 15 juin 1996;2(2):111-8.
76. Overview of the coagulation system [Internet]. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260295/>
77. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273-80.
78. Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Surg.* déc 2002;31(6):641-5.
79. Parodontologie & dentisterie implantaire [Internet]. Librairie Lavoisier. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-de-parodontologie/bouchard/descriptif-9782257205551>
80. Incredible Inner Space: gallery [Internet]. [cité 19 nov 2017]. Disponible sur: <http://ammrf.org.au/innerspace/img17.html>
81. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Guardia J, Ortiz-Ruiz A, Piatelli A, Barone A, et al. Biological response to porcine xenograft implants: an experimental study in rabbits. *Implant Dent.* avr 2012;21(2):112-7.
82. Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Ramírez-Fernández MP, Maté Sánchez de Val JE, Delgado-Ruiz RA, Gómez-Moreno G. Bone response to collagenized xenografts of porcine origin (mp3[®]) and a bovine bone mineral grafting (4BONE[™] XBM) grafts in tibia defects: experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res.* août 2016;27(8):1039-46.
83. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res.* mars 2011;13(1):13-8.

84. Bottini LP, Ricci L, Piattelli A, Perrotti V, Iezzi G. Bucco-Lingual Crestal Bone Changes Around Implants Immediately Placed in Fresh Extraction Sockets in Association or not With Porcine Bone: A Non-Blinded Randomized Controlled Trial in Humans. *J Periodontol.* 29 oct 2012;
85. Crespi R, Capparé P, Romanos GE, Mariani E, Benasciutti E, Gherlone E. Corticocancellous porcine bone in the healing of human extraction sockets: combining histomorphometry with osteoblast gene expression profiles in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants.* août 2011;26(4):866-72.
86. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* déc 2008;10(4):264-70.
87. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: hystomorphometric evaluation after 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res.* juin 2012;14(3):373-9.
88. Cassetta M, Perrotti V, Calasso S, Piattelli A, Sinjari B, Iezzi G. Bone formation in sinus augmentation procedures using autologous bone, porcine bone, and a 50 : 50 mixture: a human clinical and histological evaluation at 2 months. *Clin Oral Implants Res.* oct 2015;26(10):1180-4.
89. Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2013;15(5):707-13.
90. Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Calvo Guirado JL, Covani U. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. *J Periodontol.* août 2008;79(8):1370-7.
91. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161735>
92. Kirkpatrick C, Krump-Konvalinkova V, Unger R, Bittinger F, Otto M, Peters K. Tissue response and biomaterial integration: The efficacy of in vitro methods. Vol. 19. 2002. 211 p.
93. Barone A, Nannmark U, Palacci P. *Bone, Biomaterials & Beyond.* Edra Masson; 2014. 243 p.
94. Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U. Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clin Oral Implants Res.* nov 2013;24(11):1231-7.
95. Cardaropoli D, Cardaropoli G. Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* oct 2008;28(5):469-77.

96. Sangkuhl K, Shuldiner AR, Klein TE, Altman RB. Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics*. août 2011;21(8):516-21.
97. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost*. juill 2001;86(1):189-97.
98. Chen J, López JA. Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirc N Y N* 1994. mai 2005;12(3):235-46.
99. Jacquelin B, Nurden AT, Kunicki TJ. Which are the platelet collagen receptors? *Sang Thromb Vaiss*. 19 juill 2002;14(5):291-8.
100. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 6 nov 2014;7:301-11.
101. Malone JD, Teitelbaum SL, Griffin GL, Senior RM, Kahn AJ. Recruitment of osteoclast precursors by purified bone matrix constituents. *J Cell Biol*. janv 1982;92(1):227-30.
102. Clark RAF. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Springer Science & Business Media; 2013. 624 p.
103. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med*. 1 juin 1976;143(6):1299-307.
104. Mundy GR, Demartino S, Rowe DW. Collagen and Collagen-derived Fragments Are Chemotactic for Tumor Cells. *J Clin Invest*. oct 1981;68(4):1102-5.
105. Sprangers S, de Vries TJ, Everts V. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *J Immunol Res [Internet]*. 2016 [cité 27 nov 2017];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958468/>
106. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, et al. Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 janv 2013;190(2):605-12.
107. Boyce BF. Advances in the Regulation of Osteoclasts and Osteoclast Functions. *J Dent Res*. oct 2013;92(10):860-7.
108. Boraschi-Diaz I, Wang J, Mort JS, Komarova SV. Collagen Type I as a Ligand for Receptor-Mediated Signaling. *Front Phys [Internet]*. 2017 [cité 29 nov 2017];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2017.00012/full#B24>
109. Barrow AD, Raynal N, Andersen TL, Slatter DA, Bihan D, Pugh N, et al. OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice. *J Clin Invest*. 1 sept 2011;121(9):3505-16.
110. Long CL, Humphrey MB. Osteoimmunology: the expanding role of immunoreceptors in osteoclasts and bone remodeling. *BoneKEY Rep [Internet]*. 18 avr 2012 [cité 14 mars 2018];1(4). Disponible sur: https://www.nature.com/bonekeyreports/2012/120418/bonekey201259/fig_tab/bonekey201259_F1.html?foxtrotcallback=true

111. Drissi H, Sanjay A. The Multifaceted Osteoclast; Far and Beyond Bone Resorption. *J Cell Biochem.* 2016;117(8):1753-6.
112. Durmus T, LeClair RJ, Park K-S, Terzic A, Yoon JK, Lindner V. Expression analysis of the novel gene collagen triple helix repeat containing-1 (Cthrc1). *Gene Expr Patterns* *GEP.* oct 2006;6(8):935-40.
113. Wang C, Gu W, Sun B, Zhang Y, Ji Y, Xu X, et al. CTHRC1 promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating TAZ. *J Mol Histol.* août 2017;48(4):311-9.
114. Kimura H, Kwan KM, Zhang Z, Deng JM, Darnay BG, Behringer RR, et al. Cthrc1 Is a Positive Regulator of Osteoblastic Bone Formation. *PLoS ONE* [Internet]. 9 sept 2008 [cité 27 nov 2017];3(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527134/>
115. Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K, Aburatani H, Kato S, et al. Osteoclast-secreted CTHRC1 in the coupling of bone resorption to formation. *J Clin Invest.* sept 2013;123(9):3914-24.
116. Lee CE, Vincent-Chong VK, Ramanathan A, Kallarakkal TG, Karen-Ng LP, Ghani WMN, et al. Collagen Triple Helix Repeat Containing-1 (CTHRC1) Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Prognostic Value and Clinico-Pathological Implications. *Int J Med Sci.* 1 nov 2015;12(12):937-45.
117. Lee J, Song J, Kwon E-S, Jo S, Kang MK, Kim YJ, et al. CTHRC1 promotes angiogenesis by recruiting Tie2-expressing monocytes to pancreatic tumors. *Exp Mol Med.* 30 sept 2016;48(9):e261.
118. Cackowski FC, Anderson JL, Patrene KD, Choksi RJ, Shapiro SD, Windle JJ, et al. Osteoclasts are important for bone angiogenesis. *Blood.* 7 janv 2010;115(1):140-9.
119. Blavier L, Delaissé JM. Matrix metalloproteinases are obligatory for the migration of preosteoclasts to the developing marrow cavity of primitive long bones. *J Cell Sci.* déc 1995;108 (Pt 12):3649-59.
120. Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol.* 13 nov 2000;151(4):879-89.
121. Somaiah C, Kumar A, Mawrie D, Sharma A, Patil SD, Bhattacharyya J, et al. Collagen Promotes Higher Adhesion, Survival and Proliferation of Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE* [Internet]. 14 déc 2015 [cité 1 déc 2017];10(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678765/>
122. Bernhardt A, Lode A, Boxberger S, Pompe W, Gelinsky M. Mineralised collagen--an artificial, extracellular bone matrix--improves osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *J Mater Sci Mater Med.* janv 2008;19(1):269-75.
123. Linsley C, Wu B, Tawil B. The effect of fibrinogen, collagen type I, and fibronectin on mesenchymal stem cell growth and differentiation into osteoblasts. *Tissue Eng Part A.* juin 2013;19(11-12):1416-23.

124. Hesse E, Hefferan TE, Tarara JE, Haasper C, Meller R, Krettek C, et al. Collagen type I hydrogel allows migration, proliferation, and osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res A*. août 2010;94(2):442-9.
125. 25887855.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2017]. Disponible sur: <https://core.ac.uk/download/pdf/25887855.pdf>
126. David F, Levingstone TJ, Schneeweiss W, de Swarte M, Jahns H, Gleeson JP, et al. Enhanced bone healing using collagen-hydroxyapatite scaffold implantation in the treatment of a large multiloculated mandibular aneurysmal bone cyst in a thoroughbred filly. *J Tissue Eng Regen Med*. oct 2015;9(10):1193-9.
111. Singh AB, Majumdar S. The Composite of Hydroxyapatite with Collagen as a Bone Grafting Material. *J Adv Med Dent Sci Res* 2014;2(4):53-55.
128. Panday V, Upadhyaya V, Berwal V, Jain K, Sah N, Sarathi P, et al. Comparative Evaluation of G bone (Hydroxyapatite) and G-Graft (Hydroxyapatite with Collagen) as Bone Graft Material in Mandibular III Molar Extraction Socket. *J Clin Diagn Res JCDR*. mars 2015;9(3):ZC48-52.
129. Rombouts C, Jeanneau C, Camilleri J, Laurent P, About I. Characterization and angiogenic potential of xenogeneic bone grafting materials: Role of periodontal ligament cells. *Dent Mater J*. 1 déc 2016;35(6):900-7.
130. Adams BR, Mostafa A, Schwartz Z, Boyan BD. Osteoblast response to nanocrystalline calcium hydroxyapatite depends on carbonate content. *J Biomed Mater Res A*. sept 2014;102(9):3237-42.



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LAPLANE Théo – Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix-Marseille Université : 2018

Rubrique de classement : Chirurgie Orale

Résumé :

Les limites de la greffe osseuse autogène, que ce soit au niveau de la quantité de tissu prélevé ou encore des complications liées à ce prélèvement dans un second site opératoire imposent aux chercheurs de découvrir une alternative réelle à l'autogreffe palliant ces problèmes. De nouvelles techniques de laboratoire permettent de conditionner le tissu osseux prélevé chez l'animal et de conserver la fraction organique, en particulier le collagène de type I, tout en éliminant le potentiel antigénique de celui-ci. Cette protéine possède des propriétés biologiques remarquables contribuant largement à l'intégration du greffon. Les observations histologiques de l'os néoformé et les résultats cliniques obtenus en comparaison avec des substituts osseux sans collagène ont démontré d'excellents résultats.

La première partie décrit la molécule de collagène, sa synthèse et ses fonctions. La deuxième partie est un rappel sur les biomatériaux de substitution osseuse ainsi que les progrès réalisés dans leur conception.

La troisième partie décrit le rôle du collagène dans les substituts osseux ainsi que dans la régénération osseuse.

Mots clés : substitut osseux, collagène, xélogreffe, angiogenèse, régénération osseuse

LAPLANE Théo – Interest of collagen in bone graft substitutes

Abstract:

Limits and complications related to autologous bone grafts lead the searchers to improve new bone substitutes, mainly based on xenogenic or allogenic biomaterial. Novel technologies allow the preservation of the organic fraction of some xenogenic bone substitutes, particularly type I collagen, while eliminating its antigenic potential. The biologic properties of this protein improve graft osseointegration. Histological observations of the newly formed bone and clinical results obtained in comparison with collagen free bone substitutes have demonstrated excellent results.

The first part of this work describes the collagen molecule, its synthesis and its functions. The second part is a review about bone substitute biomaterials and the emerging trends in their conception.

The third part focuses on the role of collagen in bone substitutes as well as in bone regeneration.

MeSH: bone substitute, collagen, xenograft, angiogenesis, bone regeneration

Adresse de l'auteur :

87 Boulevard Seignelay
13012 MARSEILLE